INVESTIGACION Y CIENCIA

Edición en español de **SCIENTIFIC AMERICAN**



NEANDERTALES

Febrero 1980

200 PTAS.

Los espacios en gris
corresponden a publicidad
en la edición impresa

Número 41
Febrero 1980

INVESTIGACION Y CIENCIA

Edición en español de SCIENTIFIC AMERICAN

EDITA: Prensa Científica, S.A.
Calabria, 235-239
Barcelona-29 (ESPAÑA)

Colaboradores de este número:

Asesoramiento y traducción:

José M.ª Vidal: *Sistemas para almacenar energía;* Manuel Gómez-Serranillos: *Sistemas de liberación de medicamentos por implantación;* E. M. De Robertis: *Trasplante de genes y análisis del desarrollo;* Luis Bou: *Lenguajes de programación;* Jaime Truyols: *Neandertales;* Adelina Gamallo: *Respuestas eléctricas evocadas desde el cerebro humano;* Ramón Pascual: *Desintegración del vacío;* Luis Bou: *Juegos matemáticos;* José E. Myro y Alicia Menéndez: *Taller y laboratorio.*

Ciencia y sociedad:
Manuel Ballester y Luis Orensanz

Libros:

José Casanova, Francesc Bujosa y Ramón Vallejo



LA PORTADA

La ilustración de la portada representa el interés que despierta el inmediato predecesor del hombre actual, la subespecie del Paleolítico medio conocida como *Homo sapiens neanderthalensis*. La figura muestra la medición de un cráneo de neandertal. Los brazos del calibre indican una dimensión facial conocida, la mayor distancia que separa ambos pómulos. El ejemplar es una reconstrucción idealizada de Shanidar 1, el cráneo de un neandertal varón descubierto en 1957 en la caverna de este nombre en Irak. En vida sufrió una fractura que le afectó la órbita ocular izquierda y la parte adyacente del cráneo, y ésta permaneció torcida después que el cráneo hubo cicatrizado. En la figura se ha reconstruido la parte distorsionada mediante la imagen simétrica del lado derecho. Shanidar 1 posee una antigüedad de unos 45.000 años. Descubierto por Ralph S. Solecki, de la Universidad Columbia, y sus colaboradores, es uno de los varios ejemplares encontrados en Shanidar.

Suscripciones:
Prensa Científica, S.A.
Calabria 235-239
Barcelona-29 (España)
Teléfono 322 05 51 ext. 41

Condiciones de suscripción:
España:
Un año (12 números): 2200 pesetas
Extranjero:
Un año (12 números): 36 U.S.$
Ejemplar atrasado ordinario:
225 pesetas
Ejemplar atrasado extraordinario:
340 pesetas

Distribución para España:
Distribuciones de Enlace, S.A.
Ausias March, 49, Barcelona-10

Distribución para los restantes países:
Editorial Labor, S.A.
Calabria, 235-239, Barcelona-29

Publicidad:
Madrid:
Gustavo Martínez Ovín
Avda. de Moratalaz, 137, Madrid-30
Tel. 430 84 81
Cataluña:
Miguel Munill
Balmes, 191, 2.º, 2.ª, Barcelona-6
Tels. 218 44 45 y 218 40 86

Controlado por O.J.D.



PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Dibujo de la portada de Enid Kotschnig

Página	Fuente	Página	Fuente
9	Consumers Power Company	61	Erik Trinkaus, Universidad de Harvard
10-18	Allen Beechel	62-63	Ilil Arbel
21-24	Carol Donner	64-66	Whitney Powell
25-27	Albert Miller	67	Ilil Arbel
31	E. M. De Robertis y J. B. Gurdon, Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Cambridge	68-70	Carol Donner y Whitney Powell
		71	Ilil Arbel
		75-82	Adolph E. Brotman
		85	Gesellschaft für Schwerionenforschung
32-35	E. M. De Robertis y J. B. Gurdon, Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Cambridge (*arriba*); Patricia J. Wynne (*abajo*)	86-92	Gabor Kiss
		95	J. M. Luengo y J. F. Martín
		96	Scientific American
		97	J. F. Martín
		98-99	J. A. Gil y J. F. Martín
36	Michael F. Trendelenburg, Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology Cambridge (*arriba*); Patricia J. Wynne (*arriba*)	100	J. F. Martín
		101	J. A. Gil y J. F. Martín
		102	J. F. Martín
		103	G. Naharro y J. F. Martín
		104-105	J. F. Martín
37-38	Albert Miller	107-109	Ilil Arbel
44	Ilil Arbel	112	Ben Rose y Peter Kump Cooking School, New York
45	Motorola Inc.		
46-54	Ilil Arbel	113-115	Michael Goodman

ISSN 0210-136X
Dep. legal: B. 38.999-76
Fotocomposición Tecfa
Guizpúzcoa, 36 (local 1) Barcelona-20
Cayfosa. Santa Perpetua de Moguda
Barcelona
Printed in Spain - Impreso en España

Los autores

FRITZ R. KALHAMMER ("Sistemas para almacenar energía") es director del Departamento de Tratamiento y Utilización de Tecnología en el Electric Power Reseach Institute (EPRI) de Palo Alto, California. Nació en Baviera y estudió en la Universidad de Munich, en donde obtuvo los grados de bachiller y "master" en físicas y su doctorado en química física; éste en 1957. Durante tres años trabajó como proyectista científico del Centro de Investigación y Desarrollo Philco de Filadelfia e intervino en la realización de células fotovoltaicas y fotoconductoras. Pasó a los laboratorios del sur de California del Stanford Reseach Institute como experto en química física. En 1969 se trasladó a su cuartel general como gestor del programa electroquímico. Kalhammer entró en el EPRI en 1973 para dirigir el programa de conversión y almacenamiento de energía electroquímica.

PERRY J. BLACKSHEAR ("Sistemas de liberación de medicamentos por implantación") es becario clínico y de investigación de endocrinología en el Hospital General de Massachusetts. Se formó en las Universidades de Minnesota y Wisconsin. Estuvo luego tres años en el Trinity College de Oxford como *Rhodes Scholar*. Durante su labor de graduado en Oxford trabajó en el Metabolic Research Laboratory de la Radcliffe Infirmary. De nuevo en los Estados Unidos, entró en la Facultad de Medicina de Harvard alcanzando el M. D. en 1977. Tras un período de residente en el Hospital General de Massachusetts, se incorporó a la dirección de su Unidad Endocrina.

E. M. DE ROBERTIS y J. B. GURDON ("Trasplante de genes y análisis del desarrollo") pertenecen al personal del Medical Research Council of Molecular Biology de Cambridge, Inglaterra. De Robertis se licenció en Medicina por la Universidad de Uruguay en 1971 y obtuvo el doctorado en química por la Universidad de Buenos Aires en 1974. Al año siguiente se trasladó a Cambridge. De Robertis dedica gran parte de su tiempo también a la revisión de un libro de biología celular del que es coautor, publicado en inglés, castellano e italiano. Gurdon se educó en el Christ Church, Oxford; en él se graduó en Zoología, doctorándose en embriología en 1960. Tras su estancia como becario en Oxford y en el Instituto de Tecnología de California, pasó a formar parte del claustro universitario de Oxford. En 1972 se trasladó al Laboratorio de Biología Molecular.

JEROME A. FELDMAN ("Lenguajes de programación") es catedrático y jefe del departamento de ciencias de computación de la Universidad de Stanford. Realizó sus primeros estudios universitarios en la Universidad de Rochester, en física, y se graduó en matemáticas en la Universidad de Pittsburgh; su doctorado, en ciencias de computación, lo alcanzó en la Carnegie-Mellon University, en 1964. Después de trabajar durante un año como adjunto de investigación en la Carnegie-Mellon, se incorporó al Laboratorio Lincoln del Instituto de Tecnología de Massachusetts. En 1966 se trasladó a la Universidad de Stanford, donde en 1972 fue nombrado director adjunto del Stanford Artificial Inteligence Laboratory. Volvió a Rochester en 1974.

ERIK TRINKAUS y WILLIAM W. HOWELLS ("Neandertales") son antropólogos físicos de la Universidad de Harvard. Trinkaus, que es profesor asociado de Antropología, está interesado primordialmente en los restos de fósiles humanos de Europa y Próximo Oriente, y también por el más reciente material esquelético procedente de la costa del Perú. Se graduó en la Universidad de Wisconsin y recibió su título de doctor en 1975 por la Universidad de Pennsylvania. Howells es profesor jubilado de Antropología en Harvard. Se graduó en dicha Universidad en 1930 y se doctoró en 1934. De 1939 a 1954 profesó en la Universidad de Wisconsin y volvió luego a la de Harvard en 1954. La investigación de Howells compagina el estudio de la variación morfológica en poblaciones humanas recientes con su interés por los homínidos primitivos.

DAVID REGAN ("Respuestas eléctricas evocadas desde el cerebro humano") es Killam Research Profesor y director del centro para investigaciones en psicología sensorial y física médica, de la Universidad de Dalhousie en Nueva Escocia. Nacido en Inglaterra se licenció en el Colegio Imperial de Ciencia y Tecnología, en 1964, doctorándose en ciencias por la Universidad de Londres en 1974. Después de enseñar física en Londres durante algunos años, trabajó en el Departamento de Comunicación de la Universidad de Keele en Inglaterra. En 1976 se trasladó a Canadá.

LEWIS P. FULCHER, JOHANN RAFELSKI y ABRAHAM KLEIN ("La desintegración del vacío") son físicos teóricos que trabajan en el dominio intermedio entre la teoría de la relatividad y la mecánica cuántica. Fulcher es profesor asociado de física en la Bowling Green State University, en Ohio. Hizo sus estudios de graduado en el Instituto Politécnico de Virginia y en la Universidad estatal de Virginia, donde recibió el doctorado en 1969. Después de trabajos posdoctorales en la Universidad de Frankfurt y en la Universidad de Maryland, se incorporó a la facultad de Bowling Green. Rafelski es un becario de la Organización Europea para la Investigación Nuclear (CERN) de Ginebra. Nacido en Polonia, pero de nacionalidad alemana, estudió física y matemáticas en la Universidad J. W. von Goethe de Frankfurt, doctorándose en 1973. Después de trabajar en la Universidad de Pennsylvania, Rafelski se incorporó al Argonne National Laboratory; pasó al CERN en 1977. Klein es profesor de física en la Universidad de Pennsylvania. Se doctoró en física teórica por la Universidad de Harvard en 1950, y después de estar cinco años en Harvard, se trasladó a Pennsylvania.

JUAN - FRANCISCO MARTIN ("Diseño racional de microorganismos con fines industriales") es catedrático de microbiología de la Universidad de León. Especializado en bioquímica de microorganismos. Martín estudió en la Universidad de Salamanca donde obtuvo el doctorado en ciencias biológicas en 1971. En 1972 se incorporó al Waksman Institute of Microbiology de la Universidad de Rutgers, New Jersey, donde permaneció tres años investigando la biosíntesis de antibióticos poliénicos. Posteriormente, en 1975, se trasladó al Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) donde continuó sus estudios sobre bases genéticas de la biosíntesis y del control de la biosíntesis de antibióticos β-lactámicos. En 1976 retornó a España obteniendo la plaza de profesor agregado de microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca. Es asimismo colaborador científico del CSIC. Ha publicado numerosas revisiones en el campo de la biosíntesis de antibióticos y de la regulación del metabolismo microbiano y es coautor de dos libros con el Prof. A. L. Demain, del MIT, actualmente en prensa.

Hace...

José M.ª López Piñero

...cien años

Nació en Bilbao Nicolás Achúcarro Lund. El punto de partida de su formación fue extraordinariamente cuidado. Estudió primero en el Instituto Vizcaíno de Bilbao, donde tuvo entre sus profesores a Miguel de Unamuno, y más tarde en el "Gymnasium" de Wiesbaden en el que, además de perfeccionar su preparación cultural, adquirió un perfecto dominio de la lengua alemana y con ello la posibilidad de conocer directamente la medicina centroeuropea. De regreso a España, comenzó en 1897 sus estudios de medicina en la Universidad de Madrid. Allí tuvo como maestros, durante los primeros cursos, a Santiago Ramón y Cajal como profesor de histología, a Federico Olóriz de anatomía y a José Gómez Ocaña en fisiología. De los tres, se relacionó de modo especial con Gómez Ocaña, en cuyo laboratorio se inició en la experimentación fisiológica, interesándose especialmente en los problemas del funcionalismo endocrino. Sobresalió en sus estudios de anatomía con Olóriz, obteniendo los premios destinados a los alumnos de esta disciplina, mientras que fue muy escasa su relación con Cajal. De acuerdo con la sensibilidad de este momento histórico (1898), el joven Achúcarro consideró la zona de realidad española que le tocó vivir desde una actitud profundamente crítica y pesimista. Las revistas alemanas de anatomía y de fisiología que ya consultaba le sirvieron de contraste para juzgar todavía más duramente el ambiente científico español. No puede extrañar, por tanto, que en otoño de 1899, aprobados tan sólo los dos primeros cursos en Madrid, se trasladase a la Universidad de Marburg, donde perfeccionó durante medio año su formación en patología general, fisiología y bioquímica. Reanudados sus estudios en Madrid, cursó como alumno libre los tres últimos años de la Licenciatura de Medicina desde 1900. Su formación clínica la adquirió en el servicio que dirigía en el Hospital General Juan Madinaveitia. A través de Madinaveitia y de Francisco Giner de los Ríos –con el que tuvo auténtica amistad– entró Achúcarro en relación con Luis Simarro, el maestro que orientó definitivamente el futuro de su dedicación científica. Durante estos últimos años de estudiante, empezó a trabajar en su laboratorio en la histología normal y patológica del sistema nervioso, al mismo tiempo que se decidía a consagrarse a la neuropsiquiatría.

Recién terminados sus estudios en Madrid, pasó varios meses en París (1904-1905), asistiendo a la clínica de Pierre Marie en la Salpetrière y a las lecciones de Joseph Babinski en la Pitié. A través de los dos continuadores más destacados de la obra de Jean Martin Charcot, tuvo ocasión de asimilar la sólida fundamentación anatomopatológica característica de la llamada neurología "clásica" francesa. Todavía en 1905, se trasladó a Florencia, ciudad en la que perfeccionó su formación psiquiátrica junto a Ernesto Lugaro y Eugenio Tanzi, para pasar después a Munich donde residió casi tres años trabajando con Emil Kraepelin y Alois Alzheimer. Esta última estancia en la capital bávara fue decisiva para la orientación científica de Achúcarro. Las ideas que los dos autores citados personifican –la nosología kraepeliana y la especificidad histopatológica de las diferentes psicosis– constituirían uno de los más claros fundamentos de su obra de investigador. A mediados de 1908, Alzheimer le propuso ante el gobierno americano como el hombre más idóneo para organizar y dirigir el departamento anatomopatológico del Manicomio Federal de Washington. Allí permaneció durante casi dos años, aprovechando para su trabajo una casi ilimitada riqueza de medios de todas clases y una gran independencia científica. En mayo de 1910, no obstante, sin duda movido por las motivaciones habituales en estos casos, Achúcarro regresó a España. Los ocho años escasos que le restaban de vida los pasó en Madrid, sin que se resintiera la calidad e intensidad de su labor por la diversidad de puestos con que tuvo que ganarse la vida. Ejerció privadamente como neuropsiquiatra, consiguió una plaza en el Hospital General, trabajó durante unos pocos meses en el laboratorio de Cajal que lo incorporó también –aunque sin sueldo– al personal de su cátedra, y sobre todo, a partir de 1912, dirigió el laboratorio fundado por la Junta de Ampliación de Estudios para perfeccionar la formación de los médicos que habían de salir al extranjero. Allí tuvo como discípulos, entre otros, a Pío del Río-Ortega, a Gonzalo Rodríguez Lafora, a Felipe Jiménez de Asúa, a José Miguel Sacristán, a Luis Calandre y a Miguel Gayarre. No obstante, cuando estaba en la cumbre tanto su labor investigadora como su actividad docente, murió a los treinta y ocho años, tras varios meses de agudo sufrimiento, en su residencia veraniega de Neguri, víctima, al parecer, de una enfermedad de Hodgkin.

Fernando de Castro distinguió cuatro grandes epígrafes en la obra de Achúcarro: el problema de las "Stäbchenzellen" o células en bastoncito, el método del tanino y la plata amoniacal, las investigaciones sobre la glía y el estudio de las alteraciones en el ganglio cervical superior simpático en algunas psicosis.

Achúcarro aclaró la significación funcional de las "Stäbchenzellen" descubiertas por Franz Nissl en 1898 en el cerebro de los paralíticos cerebrales. En su tesis doctoral sobre la anatomía patológica de la rabia (1906) y en un artículo de 1908, Achúcarro propuso una hipótesis basada en sus hallazgos en el *stratum radiatum* del asta de Ammon: las células en bastoncito son formas de adaptación de las pirámides ammónicas en degeneración, y su configuración alargada se debe a la estructura peculiar de la corteza cerebral con el tupido enrejado que constituyen las dendritas. Para verificar esta hipótesis, realizó una serie de experimentos en el asta de Ammon del conejo, produciendo heridas superficiales e inflamaciones locales con sustancias cáusticas o con cultivos de esporotricos. Pudo demostrar entonces que las células en bastoncito que aparecían en la zona reaccional limitante almacenaban gotas de grasa y lipoides en tanta mayor cantidad cuanto más cercanas estaban al foco necrótico. Su función principal consistiría en fagocitar los productos de desintegración de las neuronas en los procesos inflamatorios, debiéndose su forma alargada característica a un movimiento activo para fagocitar, adaptándose a las estructura nerviosas. Por ello, a pesar de su presencia constante en la corteza de los paralíticos generales, no se trata de unos elementos patognomónicos de esta afección, sino que responden a una respuesta más general ante procesos inflamatorios cerebrales.

Partiendo precisamente de su preocupación por la génesis de las células en bastoncito, Achúcarro se esforzó, a partir de 1910, en obtener un método de impregnación y de reducción argéntica

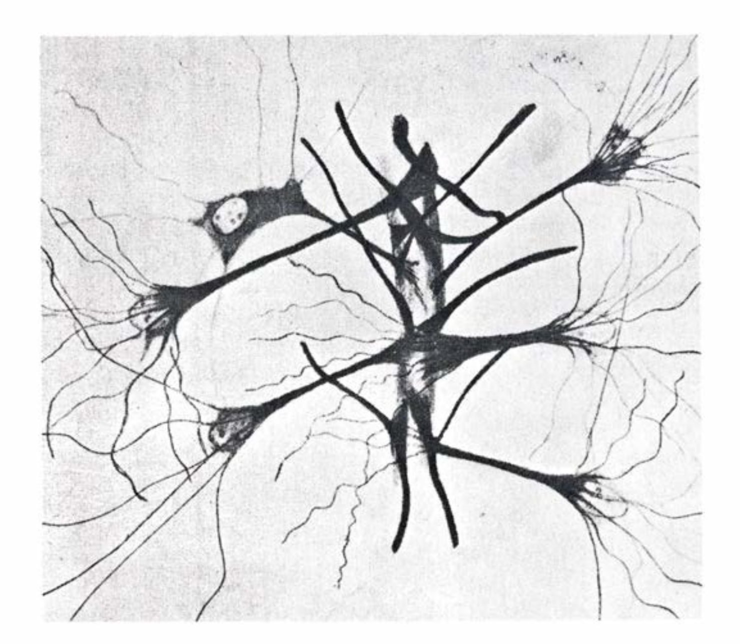
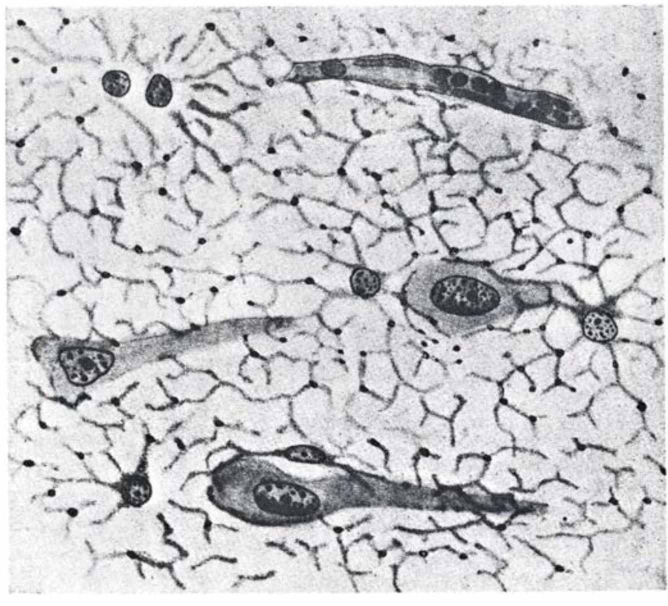
que coloreara "los distintos elementos de la neuroglía y otras células intersticiales del tejido nervioso de origen (entonces) desconocido". Resultado de su labor en tal sentido fue la invención del método del tanino y la plata amoniacal que presentó a la Sociedad Española de Biología el 20 de octubre de 1911. El nuevo proceder era el más apropiado existente hasta entonces para colorear la neuroglía y la sustancia fundamental del tejido conectivo, especialmente la reticulina. Por medio del mismo, pudo Achúcarro realizar varias contribuciones de auténtico relieve, entre las que destacan, en primer lugar, los hallazgos relativos a las lesiones vasculares en la parálisis general progresiva.

Aunque el método del tanino y de la plata amoniacal significó un importante progreso, no permitía realizar estudios sistemáticos de la microglía, sobre todo porque no ofrecía coloraciones adecuadas del protoplasma neuróglico y sus relaciones con las neuronas. La labor de Achúcarro sobre este tema la realizó con otro proceder de mayor rendimiento: el del oro-sublimado que publicó Cajal en 1913. Achúcarro lo utilizó en una serie de investigaciones, realizadas en colaboración con su discípulo Miguel Gayarre, acerca de la corteza cerebral en la parálisis general y en la demencia senil. En la primera de estas afecciones, describió, entre otros hallazgos, las transformaciones que sufren los astrocitos. En la segunda, las nuevas investigaciones sirvieron, en general, de confirmación de una serie de hechos que Achúcarro había descubierto ya durante su estancia en el laboratorio del Manicomio Federal de Washington. A las alteraciones neuronales que ya había descrito Alzheimer, añadió otras neuróglicas también fibrillares que aparecen simultáneamente, y que en sus fases finales tienen un aspecto ensortijado o reticular semejante a las primeras. Interpretó además estas últimas como procesos regresivos propios de la agonía de la neurona, similares a los que experimentan las neurofibrillas en los cabos periféricos de las neuritas seccionadas en los centros nerviosos, que tan bien había estudiado Cajal en sus célebres trabajos sobre la degeneración y la regeneración del sistema nervioso. Analizó también Achúcarro todas las fases de la regresión de los astrocitos en la demencia senil hasta que quedan transformados en residuos gliofibrilares ensortijados o reticulares.

Una necesidad ineludible que se le planteó a Achúcarro para continuar sus investigaciones histopatológicas fue el conocimiento de la disposición de la neuroglía en las capas corticales y en las

demás regiones del cerebro y otros órganos nerviosos. Hasta entonces, se había utilizado el término *citoarquitectonia* para designar la topografía estratificada de las neuronas. Achúcarro propuso, en un artículo publicado en 1913, el nombre de *glíoarquitectonia* para referirse al plan dispositivo del tejido neuróglico, problema al que consagró varias investigaciones realizadas principalmente en el asta de Ammon y en la fascia dentada del hombre y en diferentes zonas nerviosas de varios animales de experimentación. Los resultados que obtuvo con ellas son sin duda uno de los aspectos de mayor trascendencia de su contribución científica. Comprobó, en primer término, que la topografía neuróglica en el asta de Ammon y en la fascia dentada corresponde a la disposición en estratos de las neuronas en estas regiones. Puso de relieve, en segundo término, que en los organismos más avanzados filogenéticamente, es decir, en el del hombre y el del mono, aparece una mayor diferenciación de la neuroglía, tanto en su variedad protoplasmática como en la fibrosa. Demostró también, en tercer lugar, la armónica distribución de las variedades de neuroglía de acuerdo con la estructura neuronal de las capas: en aquéllas de gran densidad neuronal, como el *stratum lucidum* y el *stratum radiatum* aparece exclusivamente una neuroglía protoplasmática, mientras que en otras, como el *stratum oriens* o de las células polimorfas, se localiza una neuroglía de transición, que tiene parecido con la fibrosa pero conservando todavía estructura protoplásmica; en la *fascia dentada,* por su parte, hay escaso desarrollo de la neuroglía con células pequeñas que sólo en parte tienen caracteres protoplásmicos y que corresponden a una zona cortical de desarrollo tardío. Estos hechos parecían exigir una investigación comparada de la neuroglía en la serie filogenética. Achúcarro la llevó a cabo en uno de sus últimos trabajos (1915), desde el punto de vista particular de las relaciones de la neuroglía con el aparato vascular. La motivación de este punto de vista residía en su adhesión a la hipótesis de que la neuroglía protoplasmática tenía naturaleza glandular. Esta interpretación se basaba principalmente en la existencia de ciertas granulaciones en el citoplasma neuróglico que fueron interpretadas como mitocondrias, en el carácter alveolar de dicho citoplasma y, sobre todo, en la presencia de apéndices neuróglicos implantados en la adventicia de los vasos. Achúcarro centró sus indagaciones en este último punto, afirmando que estos apéndices correspondían al aparato excretor y vector de la neuroglía, a través del cual vertían en el torrente circulatorio la sustancia elaborada en su citoplasma. Con ello, el tejido neuróglico quedaba interpretado como una glándula endocrina intersticial del sistema nervioso. El hecho de que esta hipótesis haya sido posteriormente abandonada, no debe hacer olvidar la extraordinaria fertilidad que los trabajos que realizó con este motivo tuvieron para descubrir numerosos hallazgos estructurales de la neuroglía.

En toda la obra histopatológica de Achúcarro está bien presente su condición de neuropsiquiatra, pero se refleja de un modo especial en sus investigaciones, publicadas en 1913, acerca de las alteraciones del ganglio cervical simpático en algunas enfermedades mentales. El punto de partida de las mismas, según propia declaración de su autor, fue la relación que establecía la neurofisiología entre el sistema simpático y la vida afectiva. La importancia del ganglio cervical superior en la inervación de los vasos cerebrales le llevó a la decisión de estudiar su estructura en diversas enfermedades mentales, "para tantear los resultados posibles en una investigación de mayor empeño". Las dificultades que encontró en tal tarea no fueron pocas, siendo la más importante la extraordinaria variedad de la morfología de las células simpáticas, así como su evolución a lo largo de la vida, que le hicieron prácticamente imposible contar con una imagen-tipo normal a la que referir las diferentes alteraciones patológicas. De todos modos, consiguió descubrir una lesión de innegable interés, que llamó degeneración vacuolar. Se trata de una alteración, que afecta tanto al soma celular como a las dendritas, de carácter semejante a las que aparecen en las neuronas cerebrales y de la médula espinal en la idiocia amaurótica juvenil. Achúcarro la encontró principalmente en la enfermedad de Korsakow, aunque no como lesión específica, ya que aparece en otras enfermedades nerviosas y mentales.

Figuras de Achúcarro relativas a la estructura y funciones de la neuroglía. En la de la izquierda, aparecen ramificaciones de células neuróglicas protoplasmáticas de la corteza cerebral humana teñidas con el método del tanino y la plata amoniacal por él ideado; se ven asimismo los gliosomas en el protoplasma. En la de la derecha, se observan pies neuróglicos vasculares de la sustancia blanca del cerebro del gato, teñidos con el método de Cajal del nitrato de urano y la plata.

Sistemas para almacenar energía

Depósitos de energía a base de agua bombeada, aire comprimido y baterías y métodos de almacenamiento de calor y "frío" facilitan la sustitución de importantes cantidades de petróleo por carbón y energía nuclear y solar

Fritz R. Kalhammer

En su mensaje del mes de julio relativo a la energía y dirigido a la nación, el presidente Carter preconizó que, en lo sucesivo, los Estados Unidos no deberían importar una cantidad de petróleo que superase la efectuada en 1977 y que fue de 8,5 millones de barriles por día. (Un barril equivale a unos 159 litros). La recomendación tenía en cuenta la vital importancia política y económica de reducir la dependencia del exterior en cuanto a los suministros de petróleo o de sus derivados. De seguir la marcha ascendente del consumo de petróleo en los Estados Unidos se llegaría a una demanda de unos 30 millones de barriles por día en el año 2000 y se necesitaría importar las dos terceras partes de dicha cantidad (pues no es probable que la producción interior llegue a exceder una cantidad estimada en 10 millones de barriles por día). El dilema es clave en el contexto de la "cuestión energética"; su solución requiere sustituir parte del consumo de petróleo por el empleo de fuentes energéticas disponibles en el interior del país.

Para comprender el alcance técnico y económico de tal sustitución debemos considerar la forma mediante la cual el petróleo ha pasado a ser la fuente de energía dominante en todo el mundo. Durante los primeros años del presente siglo no fue raro el empleo de vehículos impulsados por baterías eléctricas, pero han sido desplazados casi por completo por vehículos a gasolina, en razón de que ésta ofrece el medio más conveniente y barato para llevar almacenadas grandes cantidades de energía. En la primera mitad del siglo los derivados del petróleo y el gas natural reemplazaron en gran medida al carbón como fuente primaria de producción y tratamiento del calor, por quemar de una manera más limpia que el carbón y poder almacenarse y transportarse con mayor facilidad. En los últimos 30 años, muchas centrales eléctricas han cambiado el consumo del carbón por el del petróleo y gas, debido al menor coste de los quemadores y su gran flexibilidad para adaptarse a las fluctuaciones de la demanda de potencia. El desafío reside no sólo en establecer nuevos suministros de energía primaria sino en desarrollarlos de modo conveniente con la eficiencia y bajo coste característicos de los sistemas basados en el petróleo. Un factor importante para alcanzar dicho objetivo estriba en disponer de diversos sistemas capaces de almacenar energía.

Por ejemplo, si fuera posible mejorar de modo suficiente el sistema de almacenar energía basado en el empleo de baterías, hasta conseguir que la propulsión eléctrica fuera una alternativa viable para diez millones de vehículos en el año 2000, el ahorro de combustible importaría 400.000 barriles por día. (En la actualidad existen unos 125 millones de vehículos y camiones ligeros en las carreteras de los Estados Unidos). El desarrollo de nuevos sistemas de almacenamiento de energía por parte de las compañías eléctricas podrá ahorrar unos 900.000 barriles diarios en el año 2000 y la difusión de instalaciones de almacenamiento en los sectores residencial y comercial podrá reemplazar un consumo de petróleo y gas equivalente a 1,5 millones de barriles por día. Está claro también, aunque es difícil una estima cuantitativa, que el sector industrial ofrece oportunidades importantes para ahorrar energía mediante un almacenamiento del calor. Dando facilidades para sustituir el petróleo por el carbón y las energías nuclear y solar, los sistemas de almacenamiento de energía nos ofrecen la posibilidad de llegar a ahorros de petróleo del orden de los tres millones de barriles por día, hacia finales de siglo. Si fueran completamente potenciados durante diez o veinte años más, quizás el ahorro podría llegar a ser de hasta unos diez millones de barriles diarios. El resultado depende, sin embargo, del vigor con que Estados Unidos prosiga el desarrollo y el empleo de los sistemas para almacenar energía que vamos a describir a renglón seguido.

Empezaremos por examinar las oportunidades para almacenar energía en las centrales eléctricas. Trataremos después de las aplicaciones del almacenamiento en el transporte y en los sectores comercial y residencial. Finalmente, pasaremos a estudiar cómo puede aplicarse tal almacenamiento a los sistemas de energía solar, desde las unidades de tamaño doméstico hasta las instalaciones para las redes de distribución de potencia eléctrica.

Desde sus primeros días, las instalaciones eléctricas han tenido que enfrentarse con el problema fundamental de satisfacer las fluctuaciones de la demanda de potencia al coste más bajo posible, compatible con una adecuada seguridad. Tradicionalmente las compañías han respondido a tal exigencia haciendo uso de una combinación de instalaciones generadoras de características operacionales y económicas distintas. Es un hecho típico que entre el 40 y el 50 por ciento de la carga de un sistema (la "demanda básica") sea suministrada por grandes unidades que, mediante carbón o energía nuclear, funcionan con el mayor rendimiento posible y con un combustible de coste mínimo. Tales unidades de carga básica funcionan de una manera continua casi todo el año. La amplia punta diaria en la demanda, que representa un 30 o un 40 por ciento de la carga, es atendida poniendo periódicamente en marcha "unidades cíclicas", generalmente menos modernas y menos eficientes, que emplean combustibles fósiles (carbón, petróleo o gas) o bien centrales hidroeléctricas en donde existan, o turbinas de gas en donde sean necesarias. Aunque la electricidad producida por las unidades cíclicas cuesta más que la electricidad de la carga básica, las instalaciones citadas constituyen el medio más económico de producir electricidad durante una parte del día, que suma al

cabo del año un total que va desde unas 1500 hasta unas 4000 horas. Las demandas durante las puntas más breves son atendidas por instalaciones de combustible fósil todavía más antiguas y por potencia hidroeléctrica, por turbinas alimentadas por gas o petróleo y por generadores diesel. Tales unidades suelen operar entre unos pocos centenares de horas y unas 1500 horas por año.

Esta combinación tradicional de plantas generadoras a tres niveles ha venido siendo cada vez menos atractiva, pues los bruscos aumentos de coste de los combustibles penalizan las unidades de menor rendimiento. Además, las unidades alimentadas con carbón requieren o requerirán equipos costosos para eliminar la polución, lo cual representa un incentivo técnico y económico contrario a la operación cíclica. Si se tiene en cuenta además el acta relativa a los combustibles industriales de 1978 y la invitación del presidente Carter para que el consumo de petróleo se reduzca a la mitad del consumo total de combustibles en 1980, las compañías se encuentran sometidas a una presión creciente para reducir el funcionamiento de las instalaciones que queman petróleo o gas. Esto constituye un incentivo para que las compañías piensen en emplear las plantas de carga básica para generar la potencia actualmente producida por las plantas cíclicas que atienden a las puntas de consumo. La clave para moverse en esta dirección reside en el almacenamiento de la energía, que hace posible acumular el exceso de producción durante los períodos de demanda baja (noches y fines de semana) para atender a los de demanda alta.

En la actualidad existe sólo un medio bien establecido para almacenar energía por parte de las compañías eléctricas: el de bombeo hidroeléctrico. El procedimiento es aplicable de modo limitado debido tanto a la escasez de masas de agua adecuadas como de lugares topográficamente aptos, así como de las objeciones populares que consideran que tales instalaciones constituyen un atentado al medio ambiente. En los Estados Unidos hoy no llega al dos por ciénto la energía eléctrica obtenida a partir de instalaciones de bombeo hidroeléctrico, y es dudoso que pueda elevarse esta pequeña fracción.

Entre los posibles nuevos métodos para almacenar energía se está estudiando el de almacenamiento subterráneo con bombeo hidroeléctrico. Tiene la ventaja de que está menos limitado por razones topográficas y de medio ambiente que el sistema de bombeo convencional. En el sistema propuesto se construye un depósito inferior subterráneo en roca dura, sin conexión natural alguna con una masa de agua. El depósito superior puede ser creado artificialmente y su tamaño sería mucho menor que el necesario para un sistema de bombeo hidráulico en la superficie de la tierra de la misma capacidad de alma-



PLANTA DE ALMACENAMIENTO con bombeo hidroeléctrico de Ludington, en la orilla oriental del lago Michigan. Se trata de la mayor instalación del mundo destinada al almacenamiento de energía eléctrica. La potencia fuera de las horas punta, disponible principalmente por la noche y en los fines de semana, sirve para alimentar seis turbo-bombas que elevan unos 75 metros el nivel del agua al llevarla desde el depósito inferior, el lago Michigan, al superior, constituido por un lago artificial limitado por una presa de tierra de unos diez kilómetros de longitud. En las horas punta de la demanda se descarga el agua procedente del depósito superior a través de las turbo-bombas hacia el lago Michigan, produciendo más de 2000 megawatt a plena potencia, cantidad equivalente a la suministrada por dos grandes centrales eléctricas. La descarga total de la central equivale a quince millones de kilowatt-hora. Se recuperan los dos tercios de la energía total necesaria para llenar el depósito superior. La planta fue construida entre 1968 y 1974 y costó 300 millones de dólares. Es compartida por las empresas americanas Consumer Power Company y Detroit Edison Company.

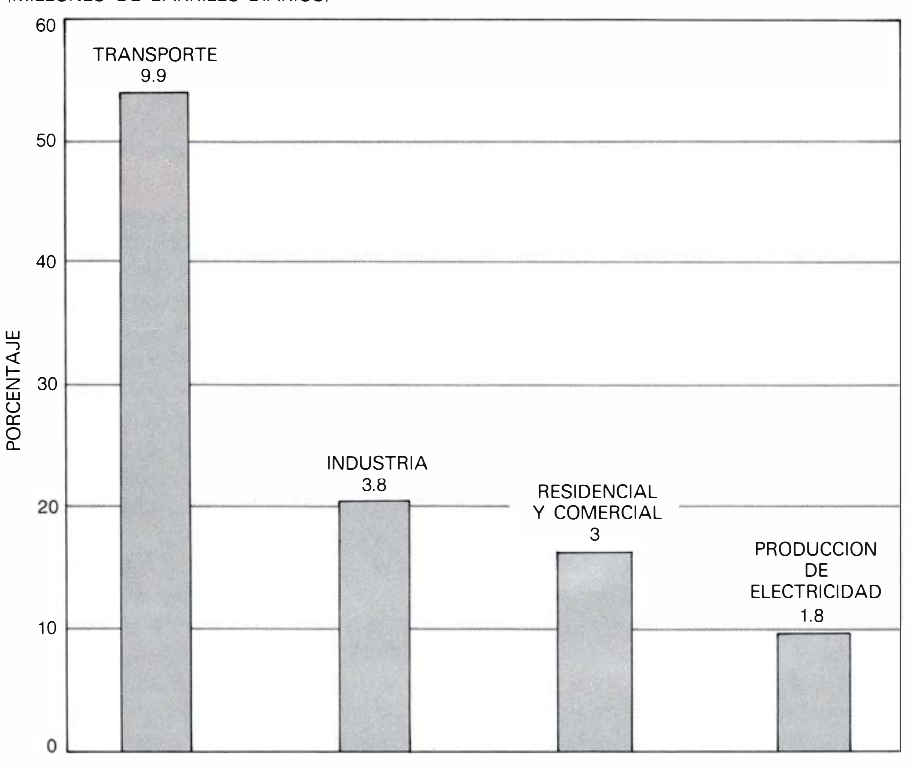
cenamiento. La causa reside en que la diferencia de nivel entre ambos depósitos puede superar los mil metros en el subterráneo mientras que en un ejemplo típico del de superficie no llega a los 300 metros. La capacidad de almacenamiento de energía es proporcional a la diferencia de nivel.

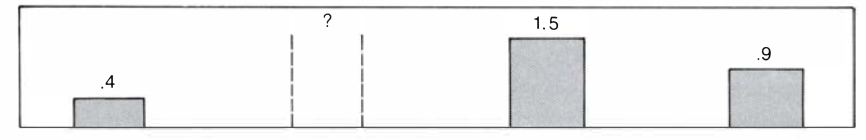
Las perspectivas para el almacenamiento subterráneo con bombeo hidroeléctrico parecen buenas, pues se dispone de métodos para excavar cavernas y abrir túneles y existe además una tecnología de turbinas-bombas de gran elevación (aunque se impone su perfeccionamiento). La principal limitación de orden geológico estriba en identificar y predecir el comportamiento de formaciones rocosas idóneas. Sin embargo, parece que las condiciones adecuadas se dan ampliamente en las partes nordorientales, nórdicocentrales y orientales de los Estados Unidos. La Potomac Electric Power Company tiene en estudio un anteproyecto para establecer una instalación subterránea de bombeo hidroeléctrico. A los resultados, que se espera estén disponibles en 1980, competerá definir los costes, los riesgos, beneficios y posibilidades de mejora de este método, todavía por ensayar.

Otra manera simple, desde el punto de vista de su elaboración teórica, de almacenar energía, en una forma conveniente para generar potencia, consiste en bombear aire comprimido en un depósito subterráneo. Este método tiene varias ventajas si se compara con el de almacenamiento mediante bombeo hidroeléctrico. Se pueden elegir diversas formaciones geológicas (las cavernas pueden tener sus paredes tanto de roca dura como de sal); el método es más compacto (la densidad de energía almacenada puede ser más elevada) y el tamaño mínimo de una instalación económicamente rentable es más pequeño. Sin embargo, se presenta una dificultad: debido a que el aire se calienta al ser comprimido, hay que enfriarlo antes de proceder a su almacenamiento para evitar que se resquebrajen las rocas o se produzcan deslizamientos en la sal. Más tarde, el aire almacenado debe recalentarse, quemando cierta cantidad de combustible, a medida que se enfría al expansionarse en la turbina que impulsa el generador eléctrico.

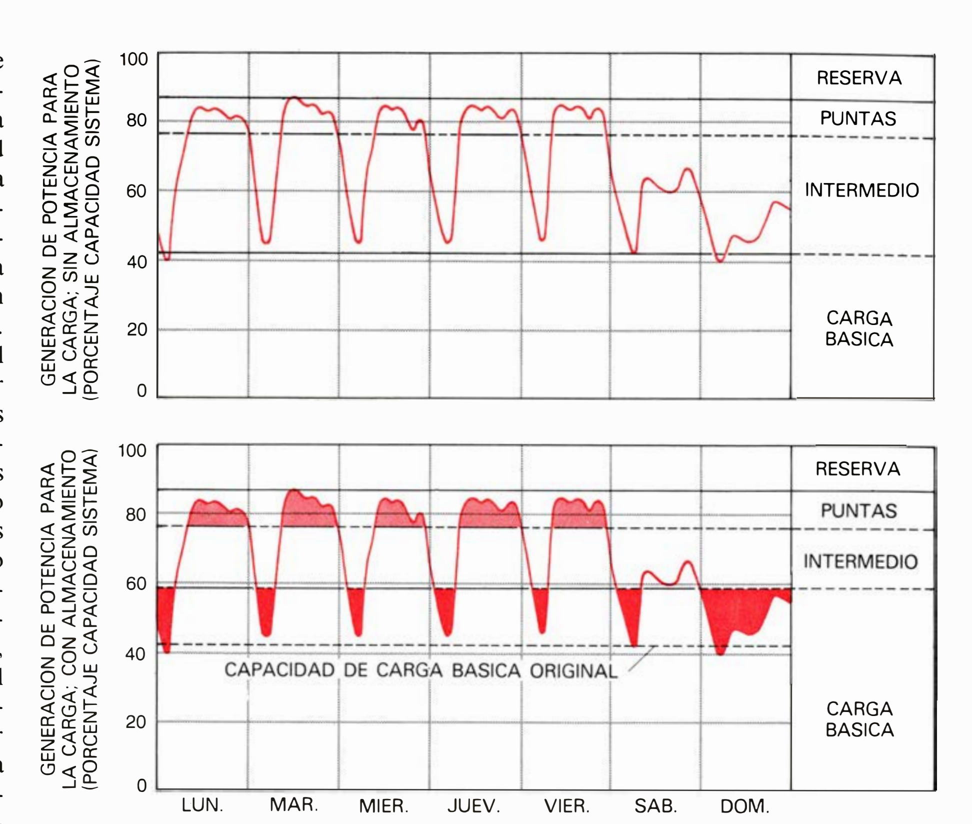
No hace mucho entró en funcionamiento la primera instalación comercial del mundo de almacenamiento con aire comprimido en Huntorf, cerca de Bremen (Alemania Federal). La instalación está conectada a la red de potencia de la Nordwestdeutsche Kraftwerke, una compañía eléctrica alemana. Fuera de las horas punta de consumo, la instalación de Huntorf emplea la potencia sobrante en comprimir aire a unas 70 atmósferas y almacenarlo en dos cuevas abiertas en una montaña de sal. La capacidad de almacenamiento es de unos 300.000 metros cúbicos. Durante las puntas de la demanda se deja expansionar el aire, se calienta quemando gas natural y mediante turbinas de alta y baja presión puede producir 290.000 kilowatt durante unas dos horas.

En la instalación de Huntorf, cada kilowatt-hora obtenido necesita un aporte de 0,8 kilowatt-hora empleados en la compresión del aire y de 1300 kilocalorías procedentes del combustible empleado en recalentar el aire. Desde el inicio de su funcionamiento comercial, el sistema ha sido cargado y descargado varios cientos de veces y ha generado una potencia algo superior a la prevista en su diseño. Se han alcanzado los objetivos técnicos básicos en esta instalación prototipo. Aunque las posibilidades económicas de tal instalación no pueden establecerse más que después de funcionar durante varios años, aparece con claridad que un sistema de almacenamiento de este tamaño (inferior a un millón de kilowatt-hora) y con un tiempo de construcción inferior a cinco años, presenta un riesgo financiero mucho menor que la instalación más pequeña económicamente factible de bombeo hidroeléctrico (de unos diez millones de kilowatt-hora).





CONSUMO DE PETROLEO EN LOS ESTADOS UNIDOS durante el año 1978. Este consumo fue, en promedio, de 18 millones de barriles por día (MBD), de los cuales hubo que importar algo más de ocho MBD. El transporte en todas sus formas (superficie, aire y mar) fue el principal consumidor (*arriba*). El petróleo gastado globalmente por los cuatro sectores que se indican importa el 47 por ciento de la demanda energética total de la nación en 1978. A través de sistemas distintos de almacenar energía, una fracción significativa de la demanda de energía, en la actualidad satisfecha por el petróleo, podría ser atendida en los próximos 20 años por el carbón, la energía nuclear o la solar (*abajo*). En el transporte puede conseguirse un ahorro estimado en 0,4 MBD reemplazando unos 10 o 12 millones de automóviles convencionales por otros propulsados con baterías. El ahorro de millón y medio de barriles por día en los sectores residencial y comercial supone que el 10 por ciento de las nuevas estructuras deberían estar provistas con sistemas de almacenamiento de energía que ayudarían a trasladar la demanda de energía para calefacción y refrigeración al carbón y a las potencias nuclear y solar. El ahorro de 0,9 MBD de petróleo en la generación de potencia eléctrica supone construir, para el año 2000, una combinación de sistemas de almacenamiento (de bombeo de superficie y de bombeo subterráneo, de aire comprimido y de baterías) capaces de generar alrededor de 70 millones de kilowatt.



CURVAS DE CARGA SEMANAL en las que se indica esquemáticamente cómo las compañías usarían el almacenamiento para trasladar la demanda de energía desde las puntas de consumo a los períodos intermedios. La curva superior indica la manera que emplea ordinariamente una compañía para atender la demanda fluctuante de potencia mediante plantas generadoras de tres clases diferentes, de las cuales las de carga básica operan continuamente con combustible de bajo coste, generalmente carbón o combustible nuclear. Las amplias puntas diarias de la demanda son atendidas por unidades más antiguas y menos eficientes, la mayoría de las cuales queman petróleo o gas. La curva inferior muestra de una manera idealizada cómo debería ser empleado el almacenamiento de energía. Debería incrementarse la capacidad correspondiente a la carga básica de bajo coste para proporcionar un suplemento (*color oscuro*) que se acumularía de noche y fines de semana. La energía almacenada se usaría para alimentar parte de los picos (*color suave*) desplazando parte de la producción por petróleo o gas.

En el desarrollo de la tecnología de almacenamiento a base de aire comprimido, el paso siguiente será reducir la cantidad de combustible de alta calidad necesario para recalentar el aire en la fase de expansión. Una manera de mejorar el rendimiento consistiría en recuperar el calor desprendido por la turbina generadora de potencia y emplearlo en precalentar el aire que se expansiona. Este "recuperador", capaz de reducir el consumo de combustible en un 25 por ciento, aparece incluido en los proyectos de instalaciones para los Estados Unidos. Debería ser factible calentar el gas que se expansiona mediante el empleo de carbón o de combustibles sintéticos derivados de éste, en vez de usar gas o petróleo. Además convendría fuera posible reciclar el calor generado al comprimir el aire. Varios grupos de ingeniería, entre ellos uno de la British Central Electricity Generating Board, están estudiando métodos para almacenar el calor de compresión, que usualmente pasa a la atmósfera. Un sistema de tal naturaleza puede consistir en una capa de piezas de cerámica o de hierro, atravesadas por la corriente de aire, de la cual absorben calor cuando va camino del almacén y que recalientan cuando va a expansionarse en la turbina.

Al llegar a este punto surge inmediata la pregunta de si no sería mejor, en vez de transformar la energía pasándola por diversos estados, almacenar el calor primario obtenido en la caldera de una planta de carga base y recuperarlo cuando se necesite. Efectivamente esto se llevó a la práctica hace unos cincuenta años en la central generadora de Berlín-Charlottenburg, en donde se emplearon especiales vasijas de acero ("acumuladores de Ruth") para almacenar una mezcla a presión del propio vapor y de la caldera de agua caliente. Durante las horas punta, se aprovechaba el vapor almacenado para impulsar un generador a turbinas. El almacenamiento de energía térmica y otros han sido recientemente estudiados con fondos procedentes de las oficinas federales y del Electric Power Research Institute (EPRI). Se ha llegado a la conclusión de que en los sistemas de potencia eléctrica tales esquemas son probablemente más costosos y menos eficientes que los basados en el bombeo hidroeléctrico o en el almacenamiento de aire comprimido.

A buen seguro, el sistema de almacenamiento de energía más ampliamente utilizado en las instalaciones eléctricas será el basado en el empleo de baterías secundarias (baterías que pueden ser recargadas). A principios de siglo, varias ciudades americanas emplearon baterías plomo-ácido para alimentar a los tranvías eléctricos con corriente continua durante las horas punta. Tal práctica finalizó al generalizarse el empleo de los sistemas a base de corriente alterna. En el marco de los modernos sistemas para producir energía, las "plantas" con baterías podrían colocarse en varios puntos de una red generadora de energía eléctrica. Durante las horas de baja demanda, la electricidad puede convertirse, de alterna de alta tensión, en continua de baja tensión, y almacenarse en baterías. Durante los picos de consumo, el proceso se invierte para soportar parte de la carga de la instalación.

Hay varias razones que abonan la utilidad de los sistemas de almacenamiento basados en las baterías. Tanto la entrada como la salida son exclusivamente eléctricas y responden de una manera rápida y eficiente a las variaciones de la carga. La capacidad de almacenamiento puede establecerse y aumentarse de manera modular; las baterías pueden fabricarse e instalarse rápidamente en cuanto se necesiten. Debido a esas características, las centrales eléctricas americanas han dado una elevada prioridad a la investigación y desarrollo de baterías al principio dentro del Electric Research Council del Edison Electric Institute y en la actualidad dentro de los programas del EPRI. El Gobierno Federal, a través del Departamento de Energía y sus laboratorios nacionales (especialmente el Laboratorio Nacional de Argonne) concedió fuertes subvenciones para dicho plan de investigación.

Los programas de desarrollo están centrados en varios tipos nuevos de baterías que prometen tener un coste inicial más bajo y una vida de servicio más larga que la batería tradicional de plomo-ácido) y el óxido de plomo (el electrodo positivo), estos materiales plomo-acido) y el óxido de plomo (el electrodo positivo), estos materiales "activos" para las baterías, como el cinc o el sodio (para el electrodo negativo) y el cloro o el azufre (para el positivo) son más baratos, necesitan menos material "inactivo" para el soporte y envase, y presentan una mayor capacidad de almacenamiento por unidad de peso y volumen. Se estima que las baterías que se están desarrollando costarán la mitad

que las de plomo-ácido una vez que estén diseñadas para el servicio de las centrales eléctricas. Conviene destacar, asimismo, que los componentes de algunas de las nuevas baterías son menos susceptibles de experimentar daños físicos acumulativos que los de las baterías de plomo-ácido (en las cuales la estructura cristalina y la porosidad de los electrodos negativo y positivo cambia drásticamente en cada ciclo de carga y de descarga).

En la batería sodio-azufre, por ejemplo, los electrodos son líquidos y el electrolito, una cerámica sólida especial. Esta diferencia radical respecto de los diseños convencionales, en los cuales los electrodos son sólidos y el electrolito es líquido, aumenta mucho las perspectivas para conseguir un largo tiempo de servicio. Varias organizaciones están aumentando los tamaños de las células, pasando desde las células de laboratorio hasta unidades de demostración. Así, por ejemplo, la General Electric Company planea disponer para 1982 de una batería modular de 400 células con una capacidad de 100 kilowatt-hora. La próxima etapa será un prototipo de batería de 5000 kilowatt-hora para 1984. La entidad Energy Development Associates, subsidiaria de la Gulf & Western Industries, Inc., está desarrollando otro sistema avanzado: la batería de cloruro de cinc. Se han realizado ya demostraciones de un módulo prototipo de 50 kilowatt-hora, capaz de suministrar durante cinco horas una potencia de 10 kilowatt. Para el año 1981 dicha compañía tiene en proyecto la fabricación de un prototipo de 5000 kilowatt-hora formado por cien de tales módulos.

Para ensayar estos prototipos y otros desarrollados dentro de los programas del Departamento de Energía y del EPRI, estas entidades han financiado el Batery Energy Storage Test Facility (BEST). La Compañía de Servicio Público de Electricidad y de Gas de Newark, N. J., colabora en dicho organismo y operará como un centro nacional de ensayo a partir del próximo año. Ya en la actualidad, el proyecto BEST está estimulando el desarrollo de baterías en los Estados Unidos y llama la atención acerca de los criterios de características y facilidades de interconexión que deben satisfacer las futuras instalaciones de baterías para almacenar energía antes que lleguen a integrarse como una parte del sistema de centrales eléctricas.

Con objeto de conseguir experiencia operativa con baterías de almacenamiento acopladas a una red de potencia, el Departamento de Energía está iniciando un proyecto denominado "Demostración de Baterías de Almacenamiento de Energía Eléctrica". Los planes van encaminados a disponer, en 1984, de una instalación consistente en una batería de plomo-ácido de 30.000 kilowatt-hora acoplada a un convertidor entre corriente alterna y continua de 10.000 kilowatt. La instalación quedará unida a una pequeña central eléctrica y será maniobrada por sus empleados; se está empleando una batería plomo-ácido al objeto de conseguir cuanto antes experiencia con este nuevo método de almacenamiento y reducir al máximo el riesgo técnico. Las perspectivas son buenas; podrán comprobarse las principales características del almacenamiento de energía de un modo capaz de inspirar confianza entre las compañías eléctricas y suscitar un interés comercial entre los suministradores de equipo eléctrico.

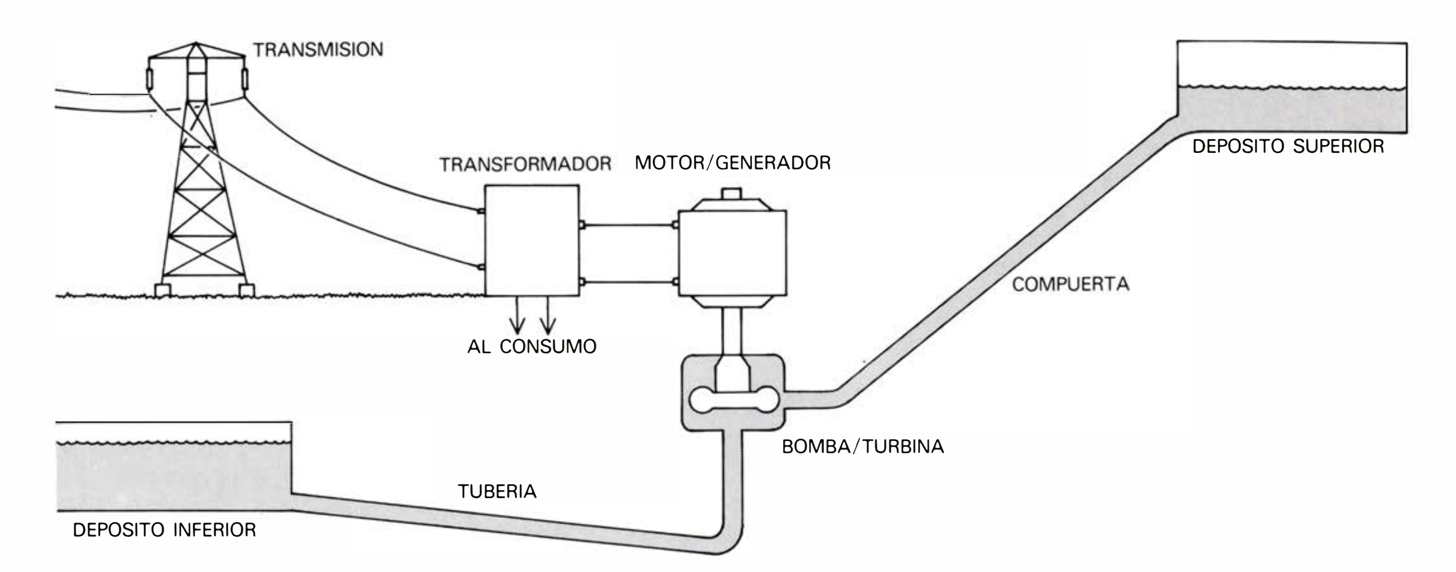
Merecen un comentario otros tres diseños propuestos para su aplicación en instalaciones eléctricas. El hidrógeno obtenido a partir del agua mediante la electricidad puede almacenarse como gas comprimido o en forma de hidruro metálico; y luego reconvertirse en electricidad en una célula de combustible. Los sistemas de almacenamiento de energía basados en el hidrógeno tendrían gran flexibilidad en lo que concierne a su localización y modo de operar de la instalación de almacenamiento, pero resultarían costosos, complejos y de rendimiento relativamente bajo. Se puede almacenar electricidad directamente y con alto rendimiento mediante imanes superconductores, pero el método parece ser intrínsecamente costoso. Para que fueran económicas las instalaciones superconductoras deberían tener una capacidad de almacenamiento extremadamente grande (por lo menos diez millones de kilowatt-hora). Incluso con esta escala su viabilidad económica última es discutible. Los volantes en rotación absorben y dejan en libertad fácilmente energía, pero estudios recientes indican que hasta con diseños perfeccionados tales dispositivos siguen siendo demasiado costosos para ser utilizados en centrales eléctricas. Por tanto, aunque los conceptos citados tienen algunas ventajas únicas, en un futuro previsible ninguno de ellos será capaz de competir económicamente con los demás sistemas que hemos expuesto.

Pasemos a examinar el papel potencial de los sistemas de almacenamiento en el transporte. Los vehículos de combustión interna que existen en los Estados Unidos queman cada día alrededor de nueve millones de barriles de combustibles derivados del petróleo, cuyas tres cuartas partes se consumen en la carretera. Los nueve millones de barriles representan cerca de la mitad de todo el consumo nacional de petróleo. Se podrían conseguir grandes economías de combustible si tales vehículos pudieran ser propulsados de modo rentable con electricidad (producida a partir del carbón o de combustible nuclear) almacenada en baterías transportadas por el vehículo.

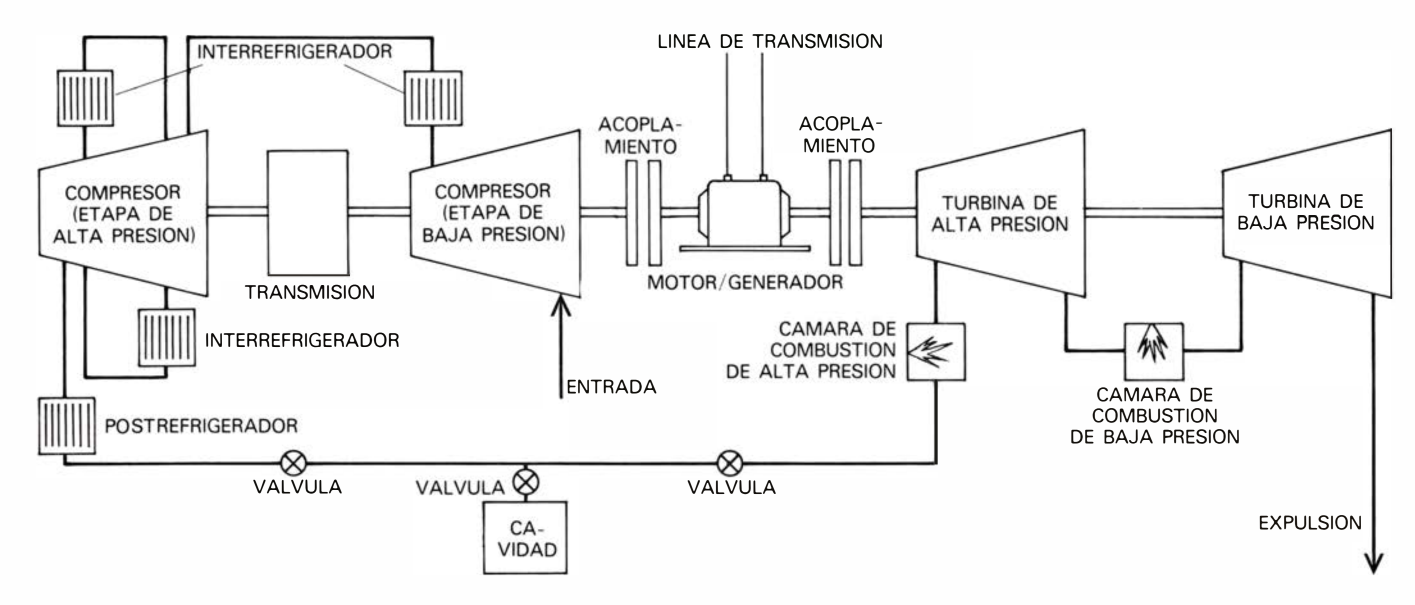
Lo que hace realmente difícil la sustitución de los vehículos de combustión interna es la alta densidad de almacenamiento de energía que permite la gasolina. Un depósito de 80 litros puede almacenar unas 750.000 kilocalorías en forma de energía química, que puede conferir a la mayoría de los automóviles una autonomía comprendida entre 400 y 600 kilómetros. En el mismo volumen una batería plomo-ácido puede contener sólo unos seis kilowatt-hora (que equivalen a 5200 kilocalorías). De todos modos, el problema del almacenamiento de energía en los vehículos eléctricos no es tan malo como sugieren las cifras anteriores. Pues la electricidad representa una energía de mejor calidad que el combustible, ya que un 40 por ciento de la energía almacenada en una batería es aprovechable en la propulsión mientras sólo lo es el 10 por ciento de la contenida en el combustible. Sin embargo, la autonomía típica de 40 a 80 kilómetros que puede conseguirse con las baterías plomo-ácido de peso máximo aceptable (unos 900 kilogramos) en los vehículos convencionales impone una seria barrera a la difusión de los coches eléctricos.

Otra barrera para el almacenamiento electroquímico de energía es su coste. Si los vehículos eléctricos se fabrican en serie, y se prescinde de las baterías, su coste será análogo al de los vehículos en uso de tamaño análogo. La diferencia de precio residirá en el coste de la batería, pues el del depósito de gasolina es despreciable. Una batería plomo-ácido de una tonelada, que permite una autonomía de 40 a 80 kilómetros, incrementaría el precio del vehículo en unas 80.000 pesetas por lo menos. Aunque las baterías del futuro permitirán densidades más elevadas de energía y, por tanto, una mayor autonomía para un peso o un volumen dados, es de esperar que sean más caras. Con ello resulta que las limitaciones de los futuros vehículos eléctricos procederán más del coste de las baterías que del peso de las mismas.

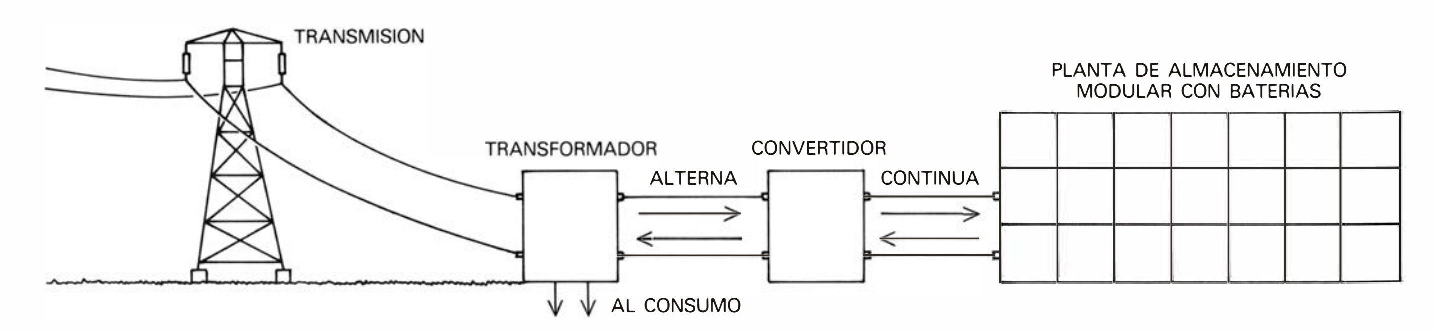
Para compensar su coste inicial más elevado, los vehículos eléctricos deben ser de mantenimiento más barato al realizar las mismas labores. Su rendimiento mayor y la escalada continua de los precios de los combustibles para automóvi-



ALMACENAMIENTO DE ENERGIA con bombeo hidroeléctrico. Se trata del único sistema de almacenamiento de energía eléctrica en gran escala del cual hasta ahora se ha demostrado su viabilidad económica en los Estados Unidos. Consiste en el empleo de los excedentes de la capacidad generadora de carga básica para bombear agua procedente de un depósito inferior hacia otro superior durante los períodos de baja demanda. Están en funcionamiento o bien en construcción en los Estados Unidos unos 35 sistemas de este tipo con una capacidad que supera los 25.000 kilowatt. Representan conjuntamente cerca del 2,5 por ciento de la capacidad total de producción eléctrica de toda la nación. Las compañías están considerando una variante, en la cual el depósito inferior sería una caverna creada artificialmente en terreno rocoso, a varios centenares de metros bajo el suelo.



PLANTA DE ALMACENAMIENTO DE ENERGIA de aire comprimido, la primera de su clase, que ya está funcionando en la actualidad en Huntorf, cerca de Bremen (Alemania Occidental). En los períodos con demanda baja (en general, períodos nocturnos de unas ocho horas de duración) se comprime el aire y se almacena a una presión de unas 70 atmósferas en dos cavernas excavadas en una montaña de sal que tienen una capacidad combinada de unos 300.000 metros cúbicos. En las horas punta de la demanda, el aire se expansiona a través de turbinas que pueden producir durante dos horas una potencia de 290.000 kilowatt. El calor producido durante el ciclo de compresión se elimina mediante refrigeradores para evitar el recalentamiento de las paredes de las cavernas. Dicho calor se sustituye por el producido al quemar parte del combustible cuando el aire se expansiona.



ALMACENAMIENTO DE ENERGIA en baterías eléctricas. Presentaría muchas ventajas si los sistemas perfeccionados de baterías que están en desarrollo se vieran coronados por el éxito. A diferencia de lo que ocurre con los sistemas de almacenamiento de bombeo de agua o de aire comprimido, las plantas de almacenamiento con baterías pueden situarse casi en cualquier parte. Puesto que pueden ser formadas por asociación de unidades modulares producidas en serie, resultarían económicas incluso con tamaños pequeños. Una planta de almacenamiento con baterías de una potencia de 20.000 kilowatt y una capacidad de almacenamiento de 100.000 a 200.000 kilowatt-hora no ocuparía una superficie mayor de 2000 metros.

les quizás hagan que así ocurra. Los vehículos urbanos eléctricos del futuro deberían ser capaces de recorrer tres kilómetros por kilowatt-hora, o sea cien kilómetros por cada 150 pesetas de consumo eléctrico (suponiendo una tarifa de unas 5 pesetas por kilowatt-hora). La experiencia conseguida por el servicio de correos de los Estados Unidos con su flota limitada de vehículos eléctricos muestra que en ciertas condiciones, si se considera la economía global, coste inicial y mantenimiento incluidos, puede hoy en día ser favorable para los vehículos eléctricos.

A largo plazo los factores económicos adicionales, tales como el recargar las baterías en horas de consumo bajo con tarifa reducida, gastos pequeños tanto de servicio como de mantenimiento, al lado de los costes considerables que se prevén para obtener combustibles, a base de carbón, para motores convencionales, son circunstancias que favorecen el empleo de los vehículos eléctricos en muchos casos. Hay que tener presente además el rendimiento global, extraordinariamente bajo, del camino que lleva desde el carbón al combustible para motores y a la energía para el transporte, por lo cual las consideraciones precedentes sugieren que los vehículos eléctricos (y quizás otros modos de transporte electrificado) pueden llegar a constituir una respuesta importante al problema de los suministros de petróleo. Tal hecho ha sido reconocido en el Acta para vehículos eléctricos e híbridos aprobada por el Congreso de los Estados Unidos en 1976. Están en curso de realización las primeras demostraciones del vehículo eléctrico con cargo a los 160 millones de dólares del programa de cinco años previsto en el Acta. El mismo hecho queda reflejado en un anuncio reciente formulado por E.M. Estes, presidente de la General Motors Corporation, con arreglo al cual dicha compañía proyecta producir vehículos eléctricos hacia la mitad de la década de los años 80.

La autonomía limitada sigue siendo el mayor obstáculo para conseguir una amplia aceptación de los vehículos eléctricos. Este problema da motivo para realizar programas intensivos de investigación y desarrollo sobre baterías patrocinados tanto por la empresa privada como por el estado. El anuncio de la General Motors relativo a una batería de cinc-óxido de níquel (a menudo llamada batería de níquel-cinc) indica que se están registrando avances en dichos programas. Al propio tiempo, sigue siendo una cuestión abierta decidir si alguna de las baterías perfeccionadas, en fase de desarrollo, podrá alcanzar la combinación de larga vida y bajo coste que la hagan ampliamente aceptable. Debido a esta incertidumbre, una estrategia racional capaz de aliviar la limitación de autonomía ligada al almacenamiento consistiría en emplear baterías parcialmente recargables durante el día siempre que el vehículo no estuviera funcionando. Esta estrategia de "biberonaje" (alimentación con botella) necesitaría compañías para invertir fondos en las nuevas instalaciones, pero tales desembolsos son de esperar tengan que realizarse en cualquier nuevo mercado. Las inversiones de capital, los costes operativos y las complejidades logísticas serían probablemente mayores que con otro sistema mencionado a menudo: una red de estaciones de servicio en la cual la batería vacía del vehículo sería rápidamente cambiada por otra llena.

Tal como hemos hecho notar, si en el año 2000 hubiera diez millones de vehículos eléctricos se podrían ahorrar 400 millones barriles de petróleo por día. Suponiendo que los vehículos recorren por término medio unos 16.000 kilómetros por año, el consumo nacional de electricidad aumentaría en unos 5×10^{10} kilowatt-hora por año (resultado de multiplicar los diez millones de vehículos por 16.000 kilómetros por vehículo y por 0,3 kilowatt-hora por kilómetro). El impacto sobre el consumo de electricidad importaría sólo el uno por ciento del previsto para el año 2000. Aunque representa una pequeña fracción, en lugares determinados el influjo podría ser mucho mayor, en especial si hubiera que cargar baterías en horas punta de la demanda y tuviera que ser reforzada la red de distribución.

A largo plazo, una vez lleguen a ser numerosos los vehículos eléctricos, las compañías eléctricas desearán que la mayor parte de la carga de baterías se realice fuera de las horas-punta, cuando queda disponible energía de carga base en las centrales térmicas y nucleares. Además, estableciendo tarifas reducidas

TIPO DE BATERIA	TEMPERATURA DE FUNCIONAMIENTO (GRADOS CELSIUS)	DENSIDAD DE ENERGIA (WATT-HORA POR KILOGRAMO)	DENSIDAD DE POTENCIA (WATT POR KILOGRAMO)	VIDA ESTIMADA EN CICLOS	COSTE ESTIMADO (DOLARES POR KILOWATT HORA)	DISPONIBILIDAD ESTIMADA (AÑO) (PROTOTIPOS O PRIMEROS MODELOS COMERCIALES)
PLOMO-ACIDO						
PARA COMPAÑIAS,	AMBIENTE	—	—	2,000	80	1984
PARA VEHICULOS (MEJORADO)	AMBIENTE	40	70	>1,000	70	1982
NIQUEL-HIERRO	AMBIENTE	55	100	>2,000 (?)	100	1983
NIQUEL-CINC	AMBIENTE	75	120	800 (?)	100	1982
CINC-CLORO						
PARA COMPAÑIAS,	30–50	—	—	2,000 (?)	50	1984
PARA VEHICULOS	30–50	90	90	>1,000 (?)	75	1985
SODIO-AZUFRE						
PARA COMPAÑIAS,	300–350	—	—	>2,000	50	1986
PARA VEHICULOS	300–350	90	100	>1,000	75	1985
LITIO-SULFURO DE HIERRO	400–450	100	>100	1,000 (?)	80	1985

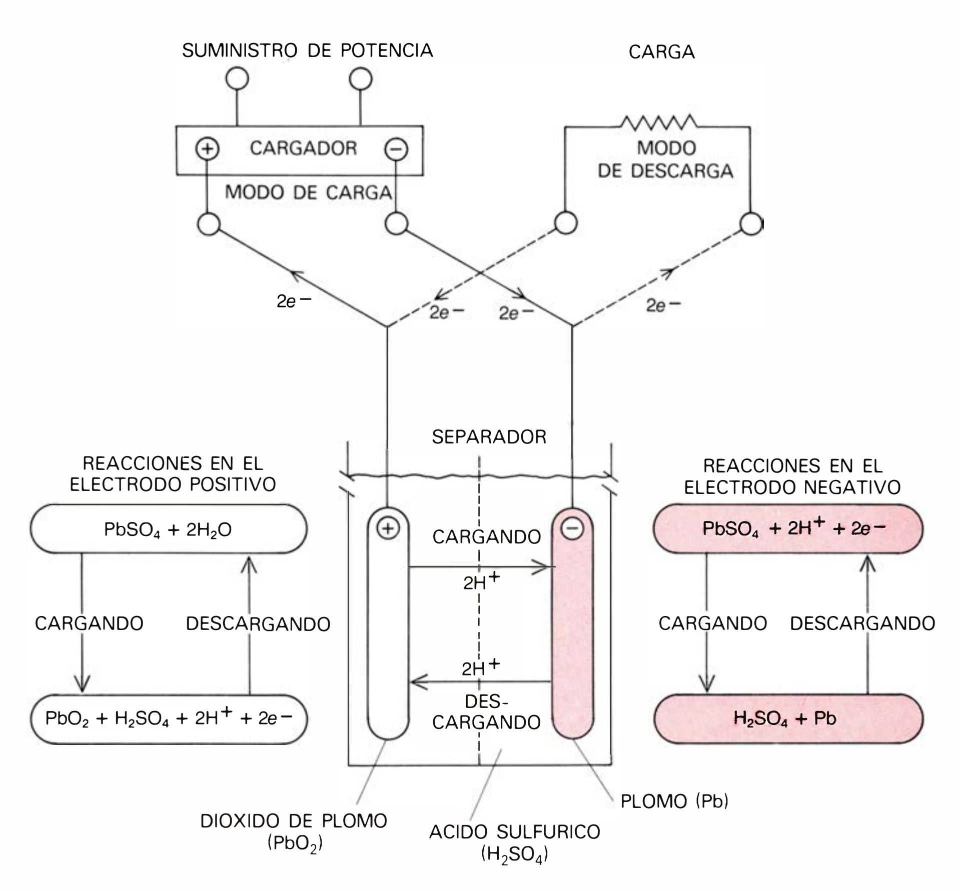
DIFERENTES TIPOS PERFECCIONADOS de baterías están actualmente en desarrollo con objeto de constituir sistemas de almacenamiento para las compañías eléctricas y para vehículos eléctricos. Se debe a que la batería de plomo-ácido no puede probablemente perfeccionarse más de lo que ya está. La tabla incluye las propiedades de las baterías que han mostrado ser mejores. Una vida larga constituye el criterio más importante con miras al almacenamiento en sistemas eléctricos de potencia. Es decir, la posibilidad de soportar de 2000 a 3000 ciclos de carga y descarga en un período de diez a quince años. Para los vehículos eléctricos, la cualidad más importante reside en poseer un alto contenido de energía y una potencia elevada para un peso y volumen dados. (Las rayas indican que este criterio no se aplica a las compañías eléctricas). Compañías y vehículos necesitan baterías de poco coste (a ser posible de menos de 50 dólares por kilowatt-hora de capacidad de almacenamiento) y que sean seguras y eficientes.

para la carga fuera de los picos de consumo, las compañías podrían ejercer un control directo sobre el equipo necesario para la carga nocturna y con ello integrar el proceso de carga dentro de la demanda del sistema con lo que se conseguirían beneficios tanto para las compañías como para los usuarios.

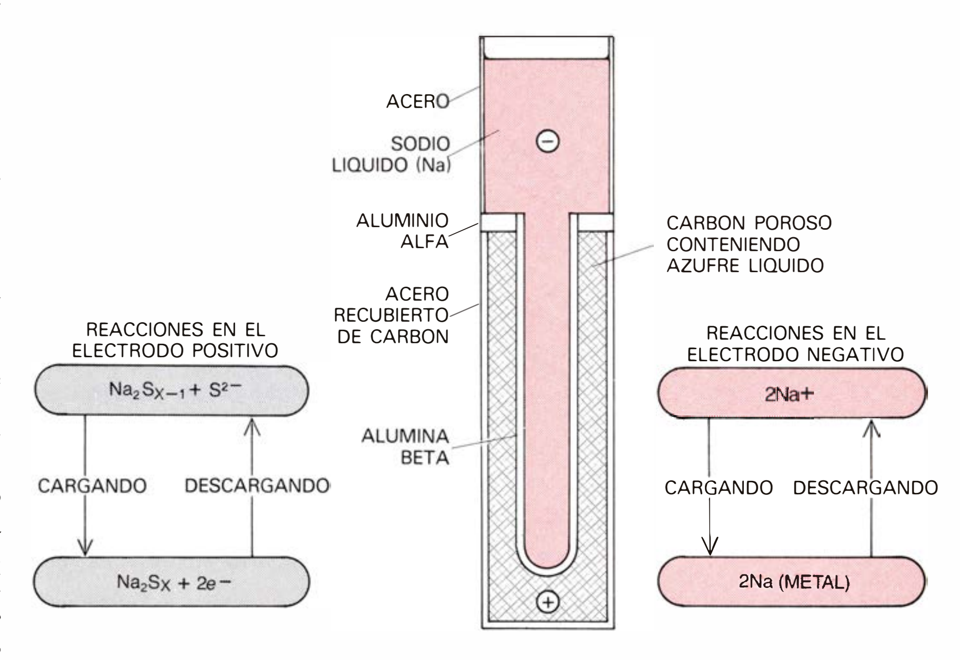
En los sectores residencial, comercial e industrial existen usos importantes de la energía en los que el empleo de sistemas de almacenamiento supone una transición hasta conseguir fuentes de energía más disponibles y económicas. Estos sectores suman cerca del 37 por ciento del consumo de petróleo del país y cerca del 80 por ciento del relativo al gas natural. Emplean la energía para calentar el agua y proporcionar calor a los edificios y a los procesos industriales. Sería muy difícil pasar la mayor parte de esta demanda al carbón quemándolo en el lugar de consumo a causa de su manejo y de los problemas de la polución. Estos últimos probablemente pueden ser resueltos convirtiendo, en una primera etapa, el carbón en combustibles líquidos o gaseosos que se quemen de una manera limpia. Pero incluso si se comienzan ahora los programas propuestos en forma masiva para convertir el carbón, los combustibles sintéticos no quedarán disponibles en cantidades significativas mucho antes del año 2000.

Mientras tanto, podemos reducir la combustión del petróleo y del gas para proporcionar calor si realizamos parte de dicho calentamiento por electricidad obtenida del carbón y de la energía nuclear y empleando energía solar. De seguirse dicho camino, desempeñará un papel importante, en algunos aspectos esencial, el almacenamiento de energía. Hemos examinado ya de qué forma el almacenamiento de energía en las centrales eléctricas puede contribuir a dicha estrategia. Trataremos luego con algún detalle de la energía solar y de su almacenamiento. Pero hay otra manera de recurrir al almacenamiento para trasladar las demandas de energía: almacenar la energía térmica cerca del lugar de su empleo final. Con este sistema, el calor o "el frío" se generan mediante la potencia suministrada fuera de las horas punta en el lugar de consumo y se almacenan allí para su posterior liberación durante los picos de la demanda. Con este sistema, las inversiones correspondientes al almacenamiento se trasladan al consumidor y las centrales pueden y deben proporcionar incentivos financieros ofreciendo tarifas que tengan en cuenta los costes más bajos de proporcionar potencia fuera de las horas punta.

Mediante tarifas adecuadas, ciertas



BATERIA DE ALMACENAMIENTO DE PLOMO-ACIDO. Está formada por placas alternadas de plomo y de plomo cubierto con óxido de plomo sumergidas en una disolución diluida de ácido sulfúrico que sirve como electrolito. En la ilustración sólo se muestra un par de tales placas o electrodos. Durante la descarga ambas placas se convierten en sulfato de plomo ($PbSO_4$). El proceso de carga convierte nuevamente el electrodo positivo en dióxido de plomo y el negativo en plomo metálico. Las características de tal batería se deterioran gradualmente debido a cambios físicos irreversibles experimentados por los electrodos. Finalmente, el colapso ocurre una vez realizados entre unos centenares de ciclos y unos 2000, según el diseño de la batería y el trato recibido. (Dibujos de Allen Beechel.)

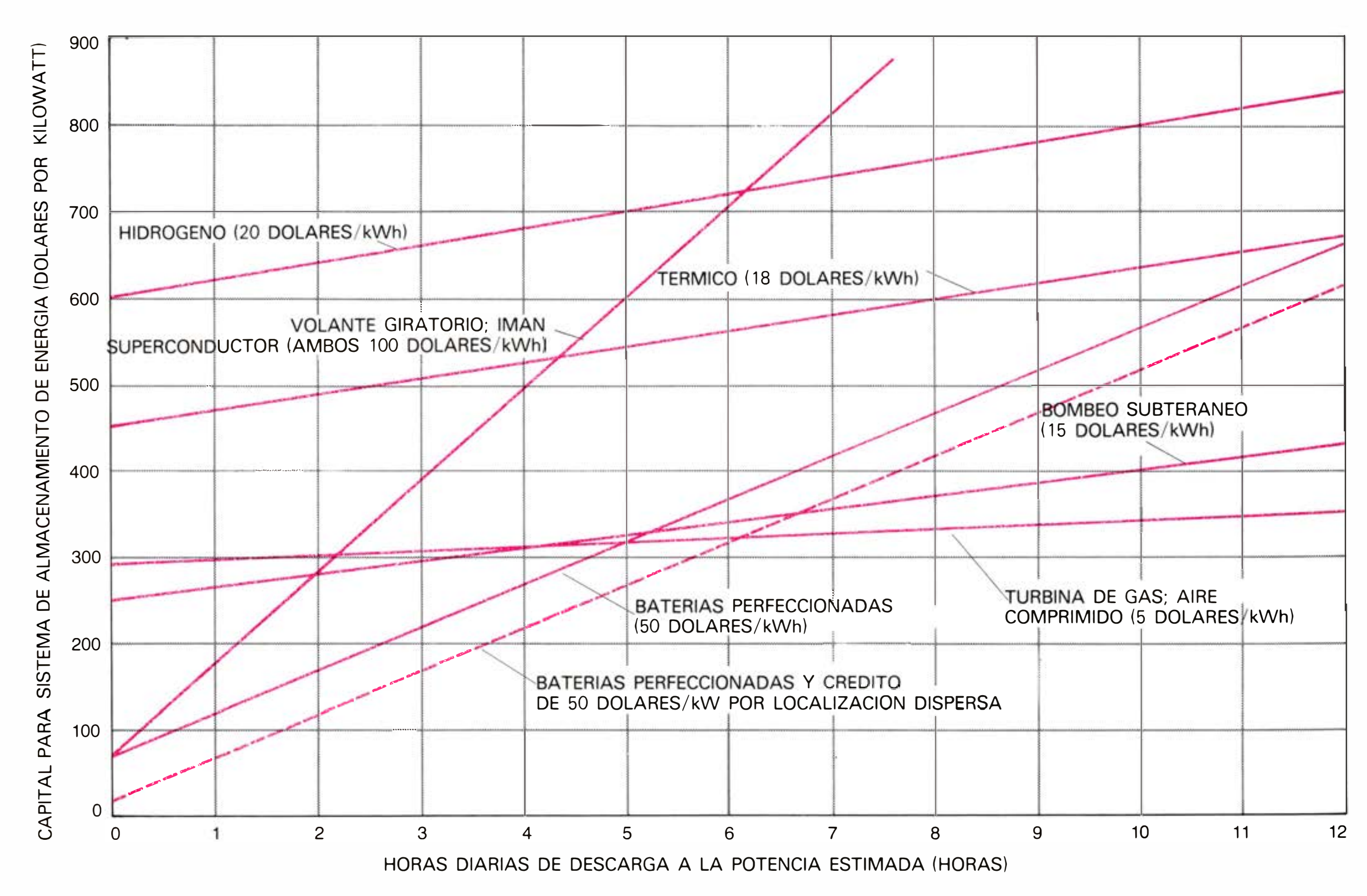


CELULA DE AZUFRE-SODIO, una de las prometedoras baterías nuevas. Opera entre 300 y 350 grados Celsius, temperatura a la cual el electrodo negativo (sodio) y el positivo (azufre) son líquidos. La corriente procedente del sodio se recoge por una cubierta de acero. El azufre del electrodo positivo tiene una baja conductividad, por lo cual está en contacto con un colector de corriente de carbón poroso que, a su vez, toca una cubierta de acero resistente a la corrosión. Los compartimientos positivo y negativo están separados entre sí por un anillo aislante de aluminio alfa y el electrolito es un tubo cerámico de alúmina beta. A 300 grados C la cerámica tiene una conductividad iónica casi tan elevada como la de un electrolito líquido convencional a la temperatura ambiente. La cerámica solo cede paso a los iones sodio, lo que impide se desarrollen procesos que reducirían la vida y la eficiencia de la batería. Células pequeñas han sufrido 1000 ciclos de carga y descarga sin experimentar degradación apreciable alguna.

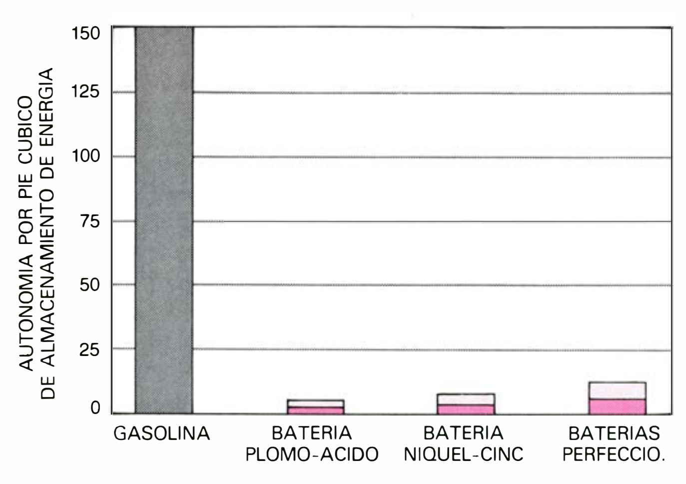
compañías de los Estados Unidos han inducido a sus usuarios a emplear calentadores de agua como dispositivos para almacenar energía gobernados por temporizadores o por señales eléctricas enviadas desde la central. Esta estrategia de "gobierno de la carga" ha ayudado a las compañías a reducir los picos de la demanda y a trasladar parte del consumo de modo que gravite sobre la potencia de base. El efecto sería todavía mayor si la calefacción procediese de energía del carbón o nuclear mediante almacenamiento de calor procedente de la potencia generada fuera de las horas punta. En los últimos años, tal práctica ha ido ganando terreno en varios países europeos. Por ejemplo, en algunas partes de Alemania Occidental, los calentadores de almacenamiento suponen cerca de la cuarta parte de la demanda total de electricidad durante el invierno, de manera que la curva de carga diaria de una central es casi plana.

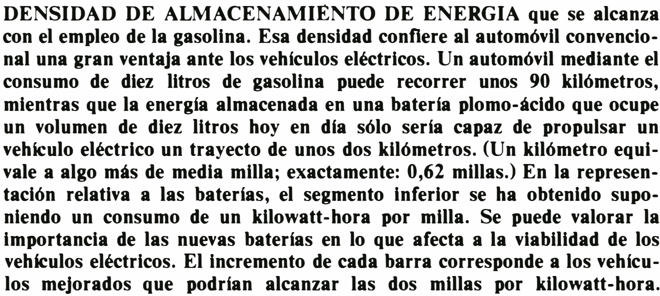
Los obstáculos para adoptar ampliamente en los Estados Unidos tales sistemas de almacenamiento de calor son más institucionales que técnicos o económicos. No se dispone, para estimular la inversión en tales unidades, ni la información necesaria ni la financiación; y muchas compañías no ofrecen todavía las tarifas adecuadas. Por contra, sí hay en el comercio una variedad de unidades de almacenamiento calentadas eléctricamente para los usuarios que deseen adquirir tales sistemas. Incluyen depósitos para agua caliente presurizada, calentadores con losas para el suelo y unidades con ladrillos cerámicos para calefactores individuales de habitaciones y sistemas de calefacción central para edificios. Si para el año 2000 se hubieran instalado tales sistemas en diez millones de hogares, los ahorros en petróleo y gas serían equivalentes a medio millón de barriles de petróleo por día. Los beneficios del almacenamiento de energía realizado por el usuario –reducción de la demanda en horas-punta y traslado de ésta de modo que gravite sobre la energía de la carga de base– pueden potenciarse si las compañías poseen medidas de gobierno sobre el proceso de carga de las unidades de almacenamiento. Los métodos de control, a menudo sujetos a investigación, abarcan señales de arranque y de parada enviadas por radio, señales transmitidas por las líneas propias de la compañía y señales enviadas por teléfono. Tales manejos sobre la carga normalmente no suponen inconvenientes para el usuario y en cambio pueden reducir su factura de electricidad.

En muchas zonas de los Estados Unidos en las cuales el acondicionamiento del aire, durante el verano, representa una parte sustancial de la carga punta diaria, sería muy útil el almacenar "frío". Se están ensayando en los hogares y en los edificios comerciales en diversos lugares del país sistemas que emplean la refrigeración eléctrica por la noche para enfriar agua o para formar

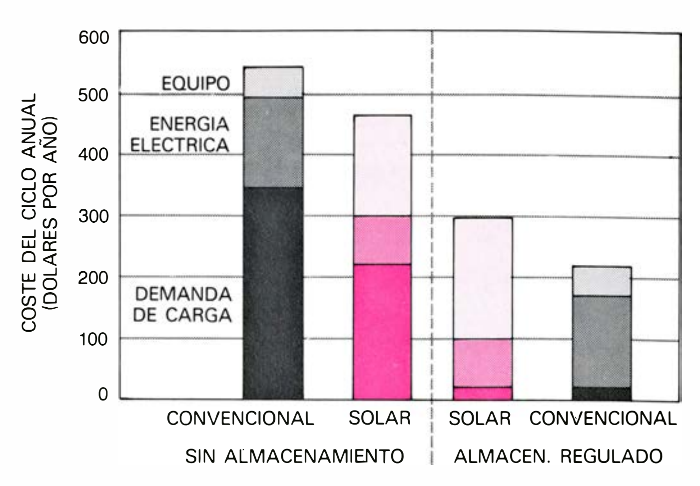


COSTES DE LOS SISTEMAS DE ALMACENAMIENTO de energía, de interés para las compañías eléctricas. Como puede apreciarse muestran una amplia variedad. El coste de capital, generalmente expresado en dólares por kilowatt de potencia (*escala vertical*), es la suma de dos componentes: el coste del subsistema de conversión y el del subsistema de almacenamiento (el "depósito"). El coste del subsistema de almacenamiento es el producto de dos componentes: el coste por unidad de capacidad de almacenamiento (en dólares por kilowatt-hora) y el tiempo máximo en horas para el cual el sistema completamente cargado puede perder su carga a la potencia diseñada. Como indican los rótulos, que acompañan a las curvas, el coste por unidad de capacidad más bajo corresponde al almacenamiento con aire comprimido (menos de 5 dólares por kilowatt-hora) y el más alto se presenta en el almacenamiento con volantes giratorios (100 dólares por kilowatt-hora). Los costes de los demás sistemas son intermedios. Sin embargo, los números dados solamente son aproximados y están sujetos a cambios motivados por el progreso tecnológico. Como muestra la figura, el almacenamiento con bombeo de agua subterráneo y el fundado en aire comprimido son más atractivos a medida que se desean descargas más largas a plena potencia. Muchas compañías tienden a considerar capacidades de descarga de ocho a diez horas e incluso superiores. Para tiempos de descarga inferiores a ocho horas, los sistemas con baterías tienen la posibilidad de llegar a ser los más atractivos con tal que se desarrollen baterías de bajo coste y larga vida. De las dos curvas de las baterías, la inferior incluye un crédito de 50 dólares por kilowatt por los ahorros de transmisión y otros beneficios asociados con su localización dispersa y el corto tiempo de construcción. Tiempos de descarga inferiores a dos horas no interesan.





DENSIDAD DE ALMACENAMIENTO DE ENERGIA que se alcanza con el empleo de la gasolina. Esa densidad confiere al automóvil convencional una gran ventaja ante los vehículos eléctricos. Un automóvil mediante el consumo de diez litros de gasolina puede recorrer unos 90 kilómetros, mientras que la energía almacenada en una batería plomo-ácido que ocupe un volumen de diez litros hoy en día sólo sería capaz de propulsar un vehículo eléctrico un trayecto de unos dos kilómetros. (Un kilómetro equivale a algo más de media milla; exactamente: 0,62 millas.) En la representación relativa a las baterías, el segmento inferior se ha obtenido suponiendo un consumo de un kilowatt-hora por milla. Se puede valorar la importancia de las nuevas baterías en lo que afecta a la viabilidad de los vehículos eléctricos. El incremento de cada barra corresponde a los vehículos mejorados que podrían alcanzar las dos millas por kilowatt-hora.



COSTE DEL AGUA CALIENTE RESIDENCIAL, que puede reducirse de una manera significativa con un sistema de almacenamiento de agua caliente, pues éste disminuye la necesidad por parte de la compañía de disponer de una potencia suplementaria por lo cual el usuario normalmente debe pagar una cuota de "demanda de carga". Las dos barras de la izquierda muestran que la entrada de energía solar por sí misma puede disminuir las necesidades suplementarias. En el caso representado (servicio territorial de una compañía en la parte occidental de los Estados Unidos) podría llegar a compensar con creces el coste del equipo. Si además se dispone de almacenamiento en los dos sistemas (*par inferior de barras de la derecha*), la demanda de carga se hace despreciable y el sistema convencional puede resultar más económico que el solar, con tal que la electricidad se pague con tarifa reducida fuera de las horas punta de consumo energético.

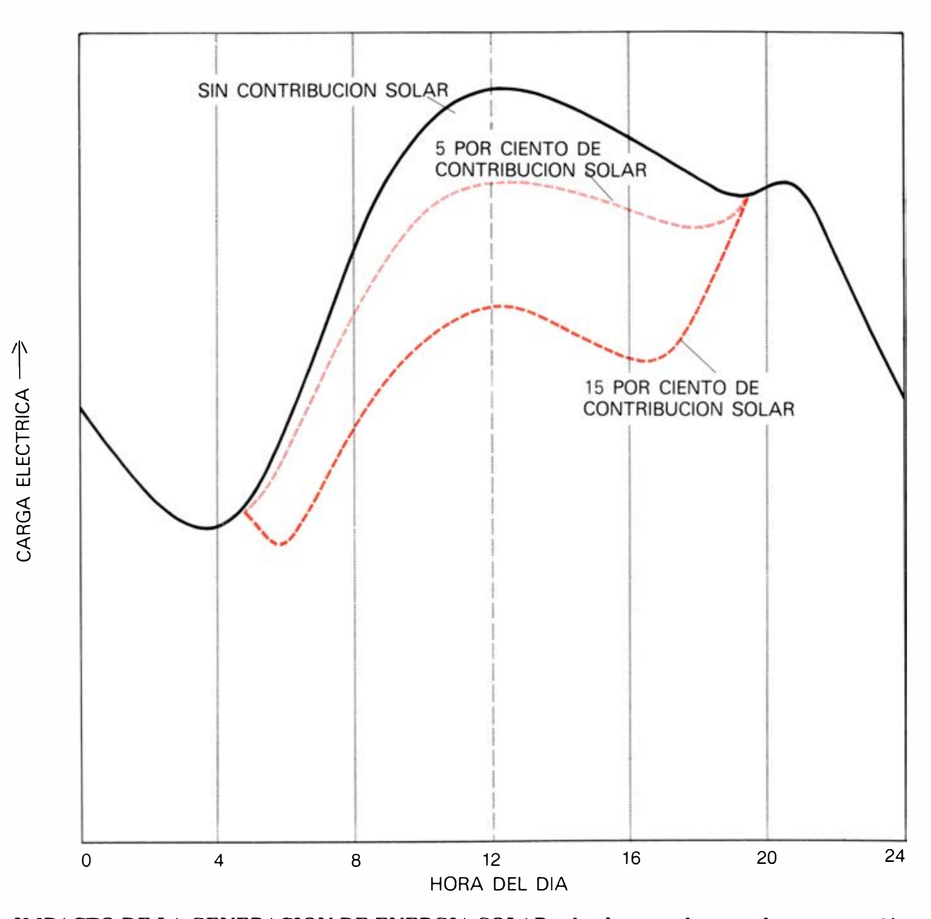
hielo, que luego servirá para enfriar el aire durante la punta diaria. Las instalaciones experimentales han mostrado que la demanda del pico de potencia motivado por la refrigeración puede reducirse hasta un 75 por ciento, lo cual permitiría que las compañías ahorraran cantidades sustanciales de petróleo y gas normalmente empleados en las plantas que generan la potencia de los picos y aminorar la necesidad de tales plantas especiales.

Es difícil evaluar el posible almacenamiento de energía en las fábricas, pero es indudable que ciertos métodos de almacenamiento, mejorados o nuevos, podrían significar ahorros sustanciales de petróleo y de otros combustibles. En muchos procesos industriales se consume mucha energía para calentar o fundir materiales tales como el acero, el aluminio o el vidrio. El rendimiento de tal almacenamiento "intrínseco" de energía puede aumentarse modificando o rediseñando tales procesos, por ejemplo, instalando mejores aislamientos o colocando un sistema que refleje hacia el material caliente la radiación infrarroja emitida. En muchos casos, la energía térmica que permanece en el material después de completar el proceso puede reciclarse precalentando la nueva hornada de material, o podría transferirse a otras fases del proceso. En general, el almacenamiento de energía térmica, ya sea en un medio intrínseco al proceso o bien en un sistema separado de almacenamiento térmico, podría proporcionar ahorros importantes de combustible. En algunos casos, puede resultar económico optar por el almacenamiento de calor en "cascada" según una sucesión descendente de escalones de temperatura.

La cogeneración supone otra aplicación industrial de potencial interés en el campo del almacenamiento energético. Las altas temperaturas desarrolladas al quemar los combustibles fósiles para los procesos de calentamiento se emplean a la vez para producir potencia eléctrica. Las ventajas de rendimiento de la cogeneración tienden a eliminarse porque en el cogenerador resultan acopladas las producciones de calor y de electricidad, lo cual raramente corresponde a las características de la demanda. El almacenamiento de calor en el emplazamiento del cogenerador, o quizás el de energía eléctrica en la red de potencia, podría ofrecer posibilidades de ajustar el suministro y la demanda con respecto tanto a la energía térmica como a la eléctrica.

Desde el momento en que la energía solar empiece a desplazar los combustibles no renovables, la necesidad de disponer de sistemas de almacenamiento de energía eficientes llegará a ser incluso mayor de lo que es en la actualidad. Los sistemas de almacenamiento tendrán dos importantes papeles a jugar en la utilización de la energía solar: ajustar un suministro intermitente de energía con una demanda constante o variable, y concentrar la energía recogida en forma diluida y hacerla más utilizable. Siempre que los suministros de energía solar representen sólo una pequeña fracción de las necesidades de energía de una residencia, de una comunidad o de una instalación eléctrica, puede no ser esencial el almacenamiento: los otros componentes del sistema de suministro de energía (quemadores de petróleo, hornos de gas o la red pública) pueden actuar cuando no hay sol. Pero a medida que aumente la contribución solar, se intensificarán las necesidades del almacenamiento.

En un próximo futuro se empleará el almacenamiento formando parte de los sistemas solares para calentar agua. Tal almacenamiento es importante si la energía solar tiene que atender a casi todas las necesidades domésticas de agua caliente. La alternativa al almacenamiento reside en disponer de un sistema auxiliar que deberá incluir no sólo un calentador convencional de agua sino también el sistema de energía capaz de alimentarlo con combustible o electricidad. Conviene señalar que el adquirir la capacidad para atender a esta demanda ocasional de energía puede representar un factor decisivo en el coste total del consumo, pues supone una "demanda de carga": una cantidad fija e independiente de la cantidad de energía realmente utilizada en el calentador auxiliar. Almacenando agua calentada mediante energía solar en el lugar de uso, para su aprovechamiento en los períodos de baja insolación, el usuario puede eliminar o menguar su dependencia de sistemas auxiliares externos y reducir la demanda de carga, a menudo con una



IMPACTO DE LA GENERACION DE ENERGIA SOLAR sobre la curva de carga de una compañía. Se representa esquemáticamente para dos niveles de contribución de energía solar a fin de satisfacer la demanda eléctrica. Se ha supuesto que la componente solar alimenta la red en todos los casos. Si la energía solar contribuyese en un cinco por ciento al suministro de energía del sistema ayudaría a alimentar la punta diaria y desplazaría algo la capacidad generadora convencional. Si la contribución solar aumenta hasta un quince por ciento, el equipo convencional de una compañía podría experimentar una punta aguda por la tarde. En este caso es posible que fuera económico añadir uno de los sistemas de almacenamiento de energía para aplanar la carga sobre el equipo convencional. La inclusión del almacenamiento en sistemas de producción de potencia para la carga base a partir del carbón o de combustible nuclear podría hacer más eficaz el uso de la electricidad solar una vez se tuviera disponible.

disminución neta en su coste energético total.

El almacenamiento de agua calentada por el sol es técnicamente simple y se dispone en el comercio de sistemas para realizarlo. El agua caliente constituye el medio preferido de almacenamiento en los sistemas de calefacción solar. La calefacción necesita un depósito de almacenamiento mayor que los sistemas para obtener agua caliente por lo cual es más difícil integrar físicamente el almacenamiento para calefacción en un edificio, sobre todo si ha sido ya construido. Por unidad de energía suministrada, en la calefacción solar el coste del almacenamiento es mayor que para calentar agua, debido a que la calefacción no está en servicio todo el año, mientras que el sistema de calentar agua sí lo está. En principio podría aumentarse la utilización de un sistema para almacenar energía solar empleándolo también para almacenar energía eléctrica fuera de las horas punta en forma de agua caliente. El que este sistema combinado, solar y de energía fuera de las puntas de consumo, sea mejor depende no solamente del coste del equipo de almacenamiento sino también de la combinación particular de la compañía acerca del equipo generador y de los costes de combustible.

A pesar de las incertidumbres normales que rodean el diseño óptimo del sistema y del coste total (capital y operación), es probable que el almacenamiento de energía solar en el lugar de uso resulte rentable, sobre todo si los costes del petróleo y del gas siguen subiendo. Además, algunas alternativas al agua caliente como medio de almacenamiento pueden llegar a ser económicas. Por ejemplo, el calor solar puede transmitirse a un lecho de rocas colocado bajo un edificio o al lado de éste. Una manera todavía más simple y potencialmente más barata consiste en emplear materiales de construcción que de una manera eficaz almacenen calor durante el día, o "frío" por la noche, o bien integrar en el edificio materiales especiales que realicen una función de almacenamiento eficaz, habida cuenta de los cos-

tes. Constituye una especulación razonable considerar que con todos estos métodos de almacenamiento la energía solar conseguirá absorber un 10 por ciento del consumo de energía térmica en los próximos 20 años en zonas residenciales y comerciales. Si esto ocurre, el ahorro de energía equivaldría a cerca de un millón de barriles de petróleo por día.

El almacenamiento de calor en verano para emplearse en invierno entra dentro de lo posible, pero los costes de capital deben ser extraordinariamente bajos, pues la cantidad de energía suministrada por unidad de capacidad de almacenamiento en un sistema de ciclo anual es muy pequeño. Por ello, el agua es la única sustancia calificada como medio de almacenamiento. Por ejemplo, el calor procedente del sol y de instalaciones industriales podría ser absorbido y almacenado estacionalmente en estanques o pequeños lagos. Otra posibilidad sería la de almacenar agua caliente o fría en acuíferos naturales. En cualquiera de estos esquemas constituirían, con toda verosimilitud, un serio inconveniente económico los costes elevados para transportar el agua caliente o fría desde el depósito hasta el lugar del usuario. Sin embargo, se está estudiando seriamente en Alemania Occidental la posibilidad de almacenar calor en lagos pequeños, especialmente aislados; en los Estados Unidos se están realizando experimentos con acuíferos para almacenar agua caliente o fría.

A largo plazo, desde finales de siglo en adelante es de esperar que surjan equipos para producir cantidades crecientes de energía eléctrica a partir de energía solar. Al principio no se necesitará una capacidad de almacenamiento específica, pues la energía eléctrica solar se empleará en redes de potencia que tendrán medios adecuados para absorber las fluctuaciones en la entrada solar, tales como los que hoy equilibran sus cargas eléctricas. La situación cambiaría si la electricidad solar generada alcanzase una fracción significativa de la entrada total de potencia. Al llegar a este punto, la curva de carga del sistema probablemente desarrollaría una punta pronunciada a primeras horas de la tarde y el almacenamiento de energía al nivel del sistema podría ayudar a aplanar la punta, de suerte que la electricidad podría venir suministrada por plantas eficientes de carga básica. Resulta con claridad que el instalar a corto plazo el almacenamiento de energía para operar con las centrales de carbón o nucleares de carga básica, ayudará de una manera directa a la introducción de centrales de potencia solar a largo plazo.

En contraste con los sistemas eléctricos solares conectados a la red, las centrales solares "aisladas", de interés para los países en vías de desarrollo, necesitarán instalaciones especiales de almacenamiento. Tenemos un ejemplo en la central fotovoltaica de 350 kilowatt que ha sido diseñada para dos pueblos de Arabia Saudita. Baterías de plomo-ácido realizarán el almacenamiento.

De la exposición precedente se deduce con claridad que el almacenamiento de energía se convertirá en un componente importante de la estrategia nacional para reducir la dependencia del petróleo y del gas apoyándose en el carbón y en la energía nuclear y empleando de forma expedita y económica la energía solar. Parece evidente que el almacenamiento de energía desempeñará un papel decisivo en este siglo. En los próximos cinco años, las compañías norteamericanas anunciarán probablemente planes para construir un sistema de bombeo hidroeléctrico subterráneo o uno de almacenamiento de energía con aire comprimido. Si se realizan los progresos esperados en el desarrollo de baterías, los sistemas de almacenamiento basados en ellas podrían entrar en servicio hacia finales de presente década. Los avances en las baterías acelerarían la introducción de vehículos eléctricos para el servicio comercial y personal. La adopción de sistemas de almacenamiento de energía fuera de las puntas de consumo, y de energía solar en residencias y edificios comerciales, dependerá más de la iniciativa privada que de innovaciones tecnológicas y podría empezar mañana mismo. El proceso podría acelerarse ofreciendo a los usuarios tarifas eléctricas favorables fuera de las puntas de consumo, así como incentivos tributarios para la compra del equipo solar.

El que el almacenamiento de energía tenga el impacto que hemos sugerido dependerá no sólo del éxito de los perfeccionamientos técnicos sino también de factores no técnicos. El primero de ellos reside en los riesgos y en los costes elevados para desarrollar, comercializar y adquirir (por parte del usuario) las nuevas tecnologías energéticas. El riesgo resulta incrementado por las incertidumbres acerca de la futura disponibilidad y coste, tanto de las fuentes de energía convencional y de las nuevas energías como de la política estatal que les afecta. A pesar de tales incertidumbres, parecen ser suficientemente grandes los beneficios potenciales y las posibilidades tecnológicas para asegurar que el almacenamiento de energía desempeñará un importante papel en los sistemas energéticos del futuro.

Sistemas de liberación de medicamentos por implantación

Muchos medicamentos muestran una eficacia mayor cuando se liberan en la corriente sanguínea de una forma continua. Dicha liberación puede realizarse por implantación de una cápsula, un reservorio o una bomba de descarga

Perry J. Blackshear

De las sustancias que se utilizan en función de su poder terapéutico, muchas mejoran su actuación cuando se administran al torrente sanguíneo de un modo continuo y en proporción constante. Cuando se receta a un paciente un medicamento por vía oral en dosis intermitentes no suele lograrse tan buenos resultados. El procedimiento seguido en la actualidad es por perfusión venosa continua, que debe practicarse en un centro hospitalario que disponga del material adecuado, formado por los frascos que contienen la solución a inyectar, un dispositivo de regulación y tubos de conexión con la vena canulada. Este proceso se conoce por sus abreviaturas I.V. (de intravenosa). Varios grupos de investigadores se están dedicando al perfeccionamiento de nuevos procedimientos, radicalmente distintos, de suministro de fármacos a través de la implantación en el organismo de dispositivos de liberación de medicamentos. Ese método se emplea hoy con éxito en el campo de los anticonceptivos y en la quimioterapia del cáncer. Cabe esperar que en el futuro se dispondrá de sistemas que resuelvan problemas tales como el de la liberación de insulina en respuesta a las necesidades bioquímicas del organismo y funcionen cual un verdadero páncreas artificial, liberen dopamina en zonas cerebrales adecuadas para controlar la enfermedad de Parkinson o introduzcan inmunosupresores para evitar el rechazo de órganos trasplantados.

Como podría suponerse, una dosis oral suele producir, tras su ingestión, un elevado nivel de la sustancia en sangre. En seguida comienza a descender el nivel a una velocidad que depende de la sustancia y del paciente. La tasa o velocidad de descenso se expresa habitualmente en términos de vida media del medicamento en la sangre, es decir, del tiempo necesario para que la concentración sanguínea se reduzca a la mitad con relación al nivel máximo alcanzado. Si plasmamos esas variaciones de concentración en sangre en un gráfico, aparecerán crestas y valles.

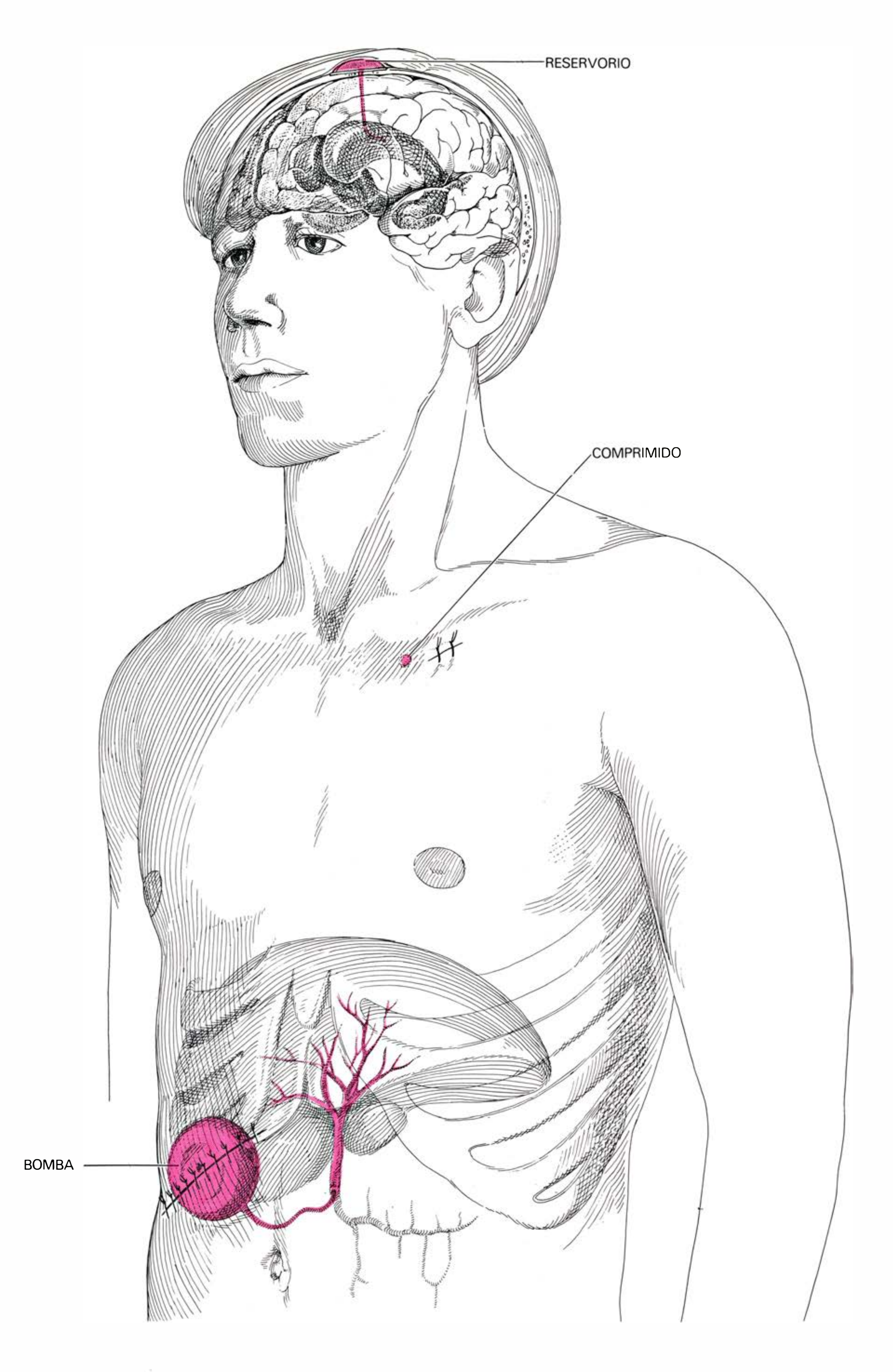
Este efecto en las variaciones de concentración en sangre puede originar numerosos problemas. Por ejemplo, la procainamida, medicamento indicado para combatir las arritmias cardíacas, debe administrarse en la mayoría de los pacientes cada tres horas al objeto de mantener niveles terapéuticos en sangre, ya que su vida media es muy breve. Tras cada dosis alcanza bruscamente unas concentraciones en sangre que, para algunos individuos, pueden resultar tóxicas. Por contra, si se omite una dosis, como ocurre con muchos enfermos durante la noche, el nivel de procainamida desciende por debajo del terapéutico, quedando el paciente en una situación peligrosa. Una continua infusión del medicamento en la corriente sanguínea, que puede conseguirse por un sistema de implantación, evitaría el efecto de crestas y valles en la concentración y suministraría al enfermo un nivel constante del fármaco.

Otra razón que impulsa el desarrollo de sistemas de implantación para la liberación de medicamentos obedece a que muchas sustancias de éstas deben inyectarse por inactivarse en el tramo intestinal. Si se da el caso de que estas sustancias tengan, además, una vida media breve, las inyecciones habrán de ser frecuentes e incómodas o habrá que acudir a la perfusión venosa. Por cuyo motivo la administración de ese tipo de sustancias queda limitado casi a pacientes hospitalizados.

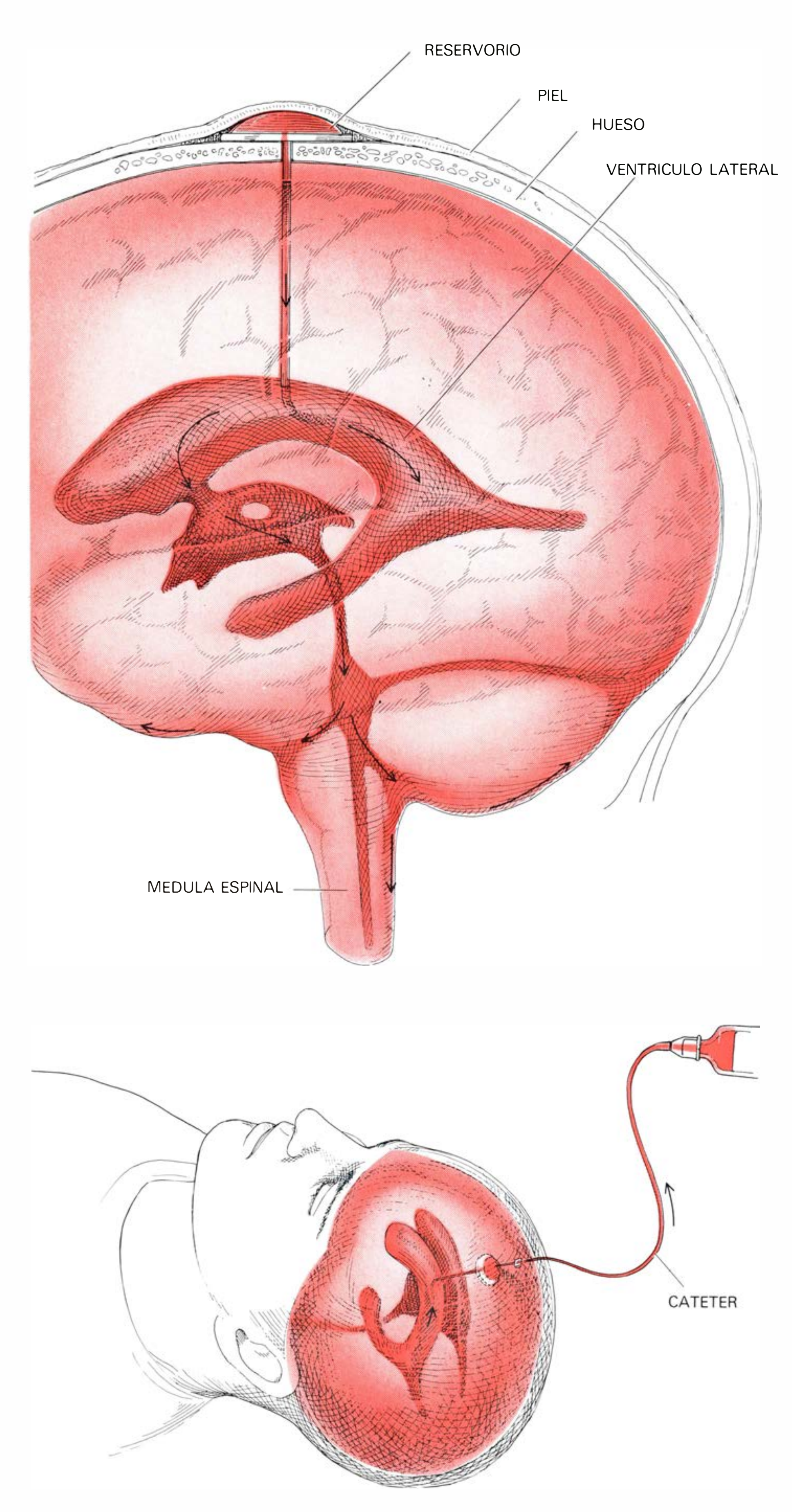
Como ejemplos de medicamentos que poseen una vida media corta y deben administrarse por inyección podemos citar: la heparina, el agente más eficaz para evitar la coagulación sanguínea, y la lidocaína, probablemente el medio más eficaz para ahuyentar la amenaza de muerte que suponen los trastornos del ritmo cardíaco. Otra sustancia que debe inyectarse habitualmente es la insulina, la hormona pancreática deficitaria en los pacientes diabéticos. Ostenta una vida media relativamente larga, sobre todo si se administra a través de los modernos preparados de acción retardada, por lo que en muchos casos "sólo" se prescribe una vez al día. Dado que los niveles alcanzados en la sangre después de la inyección de insulina no coinciden exactamente con los niveles que mantiene la secreción del páncreas sano, en ocasiones dichas preparaciones pueden acarrear problemas. Sobre ese punto volveremos más adelante.

Que yo sepa, la idea de sistemas de implantación para la liberación de sustancias medicamentosas procede de R. Deansley y A. S. Parkes, quienes en los alrededores de 1937 presentaron a la Royal Society of Medicine de Londres una comunicación en la que describían los efectos de varias preparaciones hormonales sobre el crecimiento de animales de granja. En un ensayo prepararon pequeños comprimidos de estrona pura y cristalizada, que implantaron hipodérmicamente en capones pardos de la raza Leghorn. Al no disponer en aquel entonces de ensayos eficaces de estrógenos en sangre, estudiaron el efecto hormonal desplumando algunas regiones de la pechuga y observando la aparición de nuevas plumas. Quedaron sorprendidos al comprobar que un comprimido de estrona implantado subcutáneamente producía el desarrollo de plumas femeninas en pollos machos, efecto que se prolongaba por un tiempo de tres meses.

En 1938, P. M. F. Bishop, del Guy's Hospital de Londres, dio a conocer el uso de comprimidos subcutáneos de estrógenos en el tratamiento de una joven que sufría menopausia prematura. La



DISPOSITIVOS IMPLANTABLES MOSTRADOS en un paciente imaginario (imaginario porque no es probable que una sola persona reúna los tres a la vez). El dispositivo implantado bajo el cuero cabelludo es el reservorio de Ommaya, que ofrece la ventaja de dar acceso al de otro modo inaccesible líquido cefalorraquídeo. La parte bulbosa contigua al cuero cabelludo puede rellenarse repetidamente con una aguja hipodérmica y el medicamento perfunde entonces en un ventrículo cerebral. El comprimido, un medicamento concentrado, se implanta inmediatamente debajo de la piel. Libera el fármaco en tejidos subcutáneos, sobre todo a través de un proceso de erosión. La bomba de implantación (*abajo*) tiene como propulsor fluorocarbono que mantiene el medicamento a presión constante, gracias a lo cual éste puede administrarse en arteria o en vena a dosis constante.



RESERVORIO DE OMMAYA representado en dos situaciones distintas. En la imagen superior, el reservorio se utiliza para la administración de un medicamento, un agente quimioterapéutico por ejemplo. En la inferior, sirve para la extracción de un determinado volumen de líquido cefalorraquídeo por medio de una jeringa. Durante un proceso normal, la jeringa se desconecta del catéter y éste se une a otra jeringa con el medicamento. Se extrae algo de líquido cefalorraquídeo que se mezcla con el fármaco, inyectándose el conjunto a través del catéter. Se inyecta luego el líquido de la primera jeringa.

eficacia terapéutica se controlaba por el número de sofocos diarios que registraba la paciente. Aunque esta técnica resulta de escasa precisión si la comparamos con la determinación de la concentración en picogramos por mililitro de estrógenos en suero, que es el método terapéutico empleado para su determinación en la actualidad, Bishop y sus colaboradores llegaron a la conclusión de que, hasta cierto punto, la liberación de estrógenos continuaba cinco semanas después de la implantación, a juzgar por un descenso del 50 por ciento del número de sofocos diarios.

La técnica de implantación de comprimidos de hormona pura se extendió rápidamente a otras hormonas estereoides. Entre éstas, la testosterona en varones deficitarios de la misma, la desoxicorticosterona en el tratamiento de la enfermedad de Addison y el estradiol para el tratamiento de cáncer de próstata. Los comprimidos constituyen el dispositivo más sencillo de entre los artificios de implantación para la liberación continuada de medicamentos. Liberan su contenido en el tejido subcutáneo, principalmente a través de un proceso de erosión. La cantidad desprendida del sistema depende, en principio, de la superficie del comprimido implantado y de la solubilidad de los fármacos en los líquidos orgánicos.

Durante los quince últimos años, el diseño de tales sistemas de implantación ha alcanzado un alto nivel de complejidad. En 1964, Judah Folkman y David M. Long, a la sazón en el National Naval Medical Center con sede en Bethesda, Maryland, describieron experimentos en los que se demostraba que sustancias de peso molecular bajo se difundían a través de una pequeña cápsula de caucho silicónico implantada en el músculo cardíaco de perro. Observaron asimismo que cuando se implantaba la cápsula bajo la piel, se reducía la inflamación que solían provocar los mecanismos de defensa ante la presencia de cuerpos extraños.

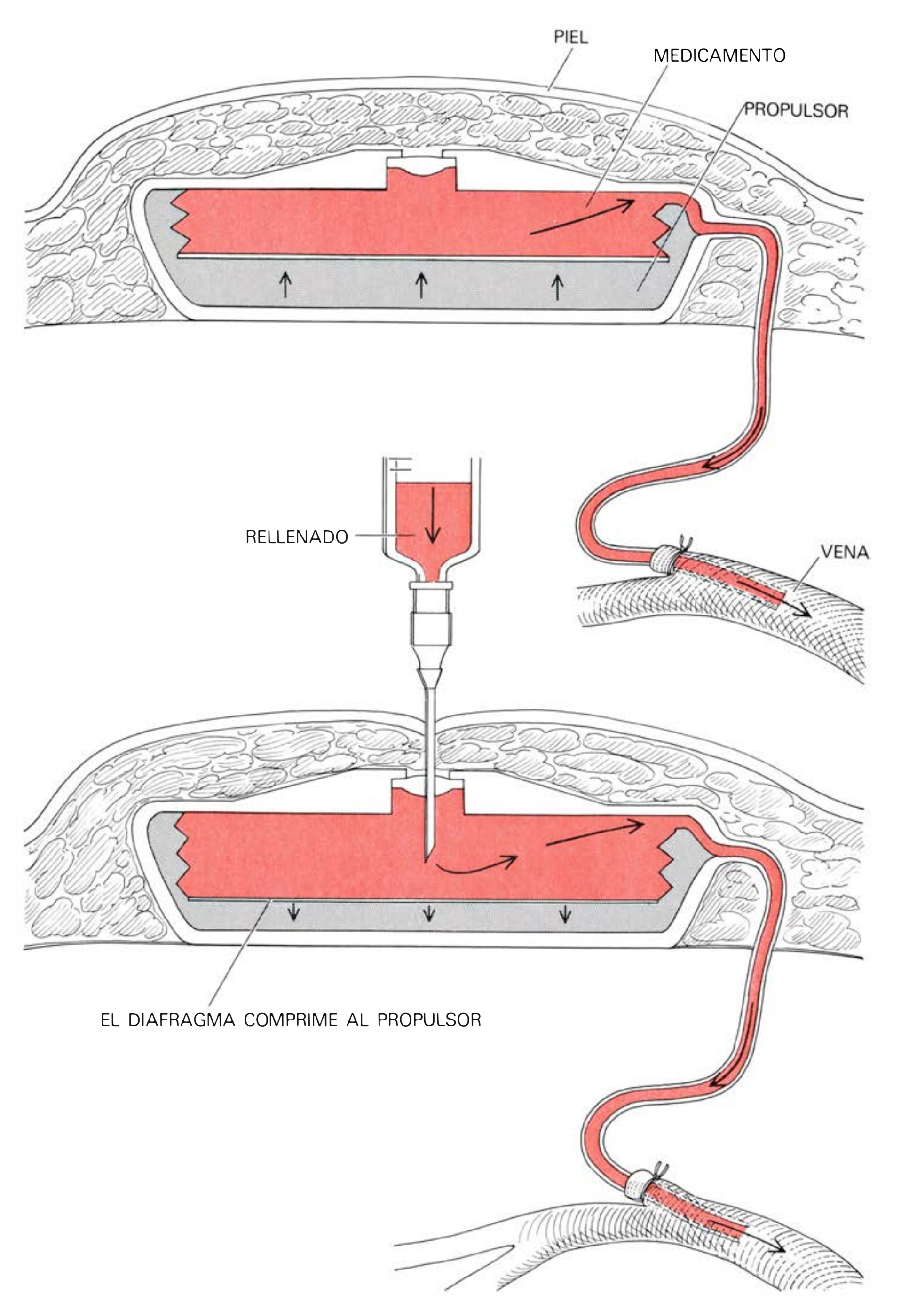
Estudios posteriores de estos y otros investigadores demostraron que varios tipos de sustancias (hormonas esteroides y tiroideas, anestésicos y antibióticos) se difundían a través de cápsulas de caucho silicónico. Esos primeros estudios se limitaron a sustancias liposolubles de bajo peso molecular, ya que macromoléculas como las proteínas y los polisacáridos no se difundían a través del caucho silicónico.

En 1972, el desarrollo de un material distinto, la poliacrilamida, hizo posible la liberación de macromoléculas. La primera noticia de un éxito en ese campo

llegó a propósito de la insulina, y fue publicada por B. K. Davis, de la Worcester Foundation for Experimental Biology. Comunicaciones subsiguientes de Davis y Folkman ampliaban la técnica a otras proteínas. Sin embargo, los polímeros entonces empleados provocaban una reacción inflamatoria local cuando se implantaban. En años más recientes, Robert Langer y Folkman han demostrado que el polímero hidroximetil metacrilato y el copolímero etilén-vinil acetato resultan tan eficaces como la poliacrilamida y producen menos inflamación.

En general, los sistemas de implantación polimérica de liberación de medicamentos se sitúan bajo la piel una vez se ha practicado una pequeña incisión tras anestesia local. Ciertas cápsulas, muy pequeñas, pueden inyectarse hipodérmicamente mediante una aguja gruesa. Cualquiera que sea la combinación de sustancia y polímero, los efectos de liberación del fármaco son prácticamente los mismos. Tras un período inicial de rápida difusión del medicamento, denominado efecto de explosión, el principio activo se libera a una proporción constante durante largos intervalos de tiempo. Después de una sola implantación subcutánea de medicamento-polímero, pues, pueden mantenerse niveles constantes de la droga en sangre.

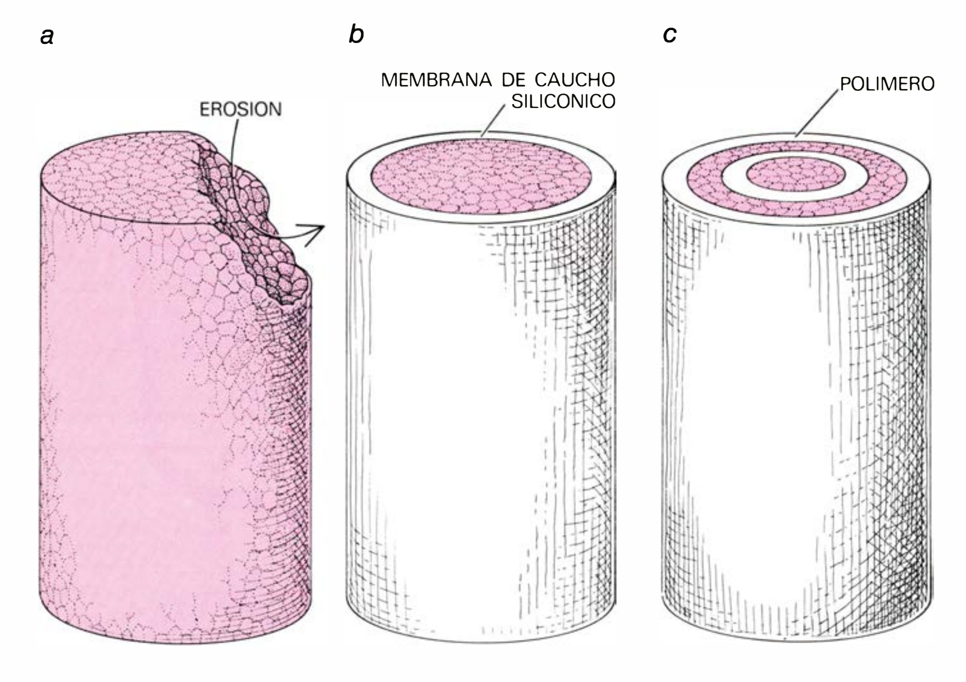
Las técnicas de implantación de cápsulas medicamentosas han llegado ya a la fase de aplicación experimental y clínica. Se han desarrollado numerosos dispositivos para la difusión de hormonas esteroides por medio de caucho silicónico. Así, preparados anticonceptivos en forma de cápsulas de caucho silicónico o anillos con progesterona se han implantado hipodérmicamente o se han instalado en el útero o la vagina. Hans Marberger, de la Universidad de Innsbruck, ha empleado cápsulas subcutáneas de caucho silicónico que encerraban etinil estradiol, en el tratamiento de más de un centenar de pacientes afectos de cáncer de próstata. Ha demostrado asimismo que una sola cápsula de testosterona implantada subcutáneamente libera dicha hormona de una manera constante y en proporciones bajas a lo largo de más de trece meses, y que varios trastornos de la función reproductora de los varones causados por deficiencia de testosterona pueden tratarse con este procedimiento.



BOMBA DE IMPLANTACION, comercializada con el nombre de Infusaid. Se ilustra en funcionamiento (*arriba*) y durante el rellenado (*abajo*). La bomba consta de un disco fabricado con titanio. El interior está dividido en dos cámaras por un fuelle. El compartimiento inferior contiene fluorocarbono como propulsor que, a la temperatura corporal, ejerce una presión constante sobre el fuelle. Sobre éste está la solución de la sustancia, empujada por el propulsor hacia un catéter insertado en vena o arteria. La cámara donde se encuentra la solución activa se puede rellenar por una aguja hipodérmica.

Otros dispositivos se basan en el principio de cesión controlada de medicamentos a partir de una matriz polimérica, sin que se trate de una implantación propiamente dicha. La Alza Corporation, de Palo Alto, California, ha producido abundante cantidad de tales dispositivos. Entre ellos hemos de contar obleas del copolímero etilén-vinil acetato, que liberan pilocarpina en la conjuntiva del ojo para el tratamiento del glaucoma, y una membrana fina que contiene escopolamina que, adosada a la piel, permite su difusión a través de la misma y es indicada para el tratamiento de vértigos y náuseas profundas derivadas de la quimioterapia anticancerígena. En Alza se ha creado también un dispositivo intrauterino que impide la concepción mediante una lenta liberación de progesterona directamente en la cavidad uterina.

Muchos investigadores están aplicando en este momento el principio de la cesión controlada por medio de caucho silicónico y otros polímeros a animales de experimentación de múltiples condiciones humanas. Así podemos citar: sistemas liberadores de antagonistas de narcóticos como la tiazolona en el tratamiento de la adicción a opiáceos, varios agentes quimioterápicos para el



ENTRE LOS COMPRIMIDOS DE IMPLANTACION se cuentan las tres formas aquí representadas. El tipo más simple (*a*) es un comprimido de una sustancia medicamentosa o de una hormona. El material atraviesa el tejido subcutáneo por erosión; y de aquí pasa al torrente sanguíneo. En otro tipo de comprimido (*b*), la sustancia medicamentosa o la hormona se introducen en una cápsula de caucho silicónico, a través del cual difunde hacia el tejido. En el tercer tipo (*c*), la sustancia medicamentosa se halla encerrada en una matriz de un polímero que se degrada en el organismo, penetrando en éste tanto por difusión a través de la capa externa del polímero como por erosión del polímero en cuestión.

tratamiento del cáncer, prostaglandinas para inducir abortos precoces, insulina para remediar la diabetes y heparina para salvar las anomalías de la coagulación sanguínea.

A pesar de las ventajas de las cápsulas de liberación subcutánea de medicamentos, esos dispositivos presentan todavía numerosas limitaciones. Por un lado, el medicamento se cede al tejido subcutáneo y no directamente al torrente sanguíneo. Por tanto, su ingreso en la circulación está controlado hasta cierto punto por el aporte local de sangre, que varía con la cantidad de grasa acumulada en el tejido, la actividad del paciente y otros factores. Por otro, el organismo rodea a veces al objeto implantado con un denso lecho de tejido fibroso que puede llegar a impedir la difusión de la sustancia y su entrada en la circulación. Otro grave problema estriba en que la cantidad de fármaco que se libera no puede fácilmente ajustarse o detenerse una vez realizada ya la implantación. Y la posibilidad de regular la dosificación adquiere mayor importancia en drogas poderosas, la insulina y la heparina por ejemplo, en donde la infradosificación o la supradosificación pueden resultar peligrosas. Finalmente, sólo se dispone de pocos medicamentos en forma suficientemente concentrada para confeccionar pequeñas implantaciones de larga duración, practicables por vía subcutánea.

Para soslayar algunos de estos problemas se han ensayado otros sistemas de aporte de medicamentos. El primero de los empleados clínicamente fue el reservorio de Ommaya, desarrollado alrededor de 1963 por Ayub K. Ommaya, del National Institute of Neurological Diseases and Blindness. Este sencillo dispositivo consta de una cápsula pequeña que se implanta bajo la piel del cuero cabelludo y se conecta a un ventrículo cerebral por medio de un tubo corto. En su lado más próximo a la piel, el reservorio tiene una membrana de autocierre que puede perforarse repetidamente con una aguja hipodérmica; por tanto el dispositivo proporciona al médico un acceso fácil y permanente al líquido cefalorraquídeo, el plasma que baña el cerebro y la médula espinal.

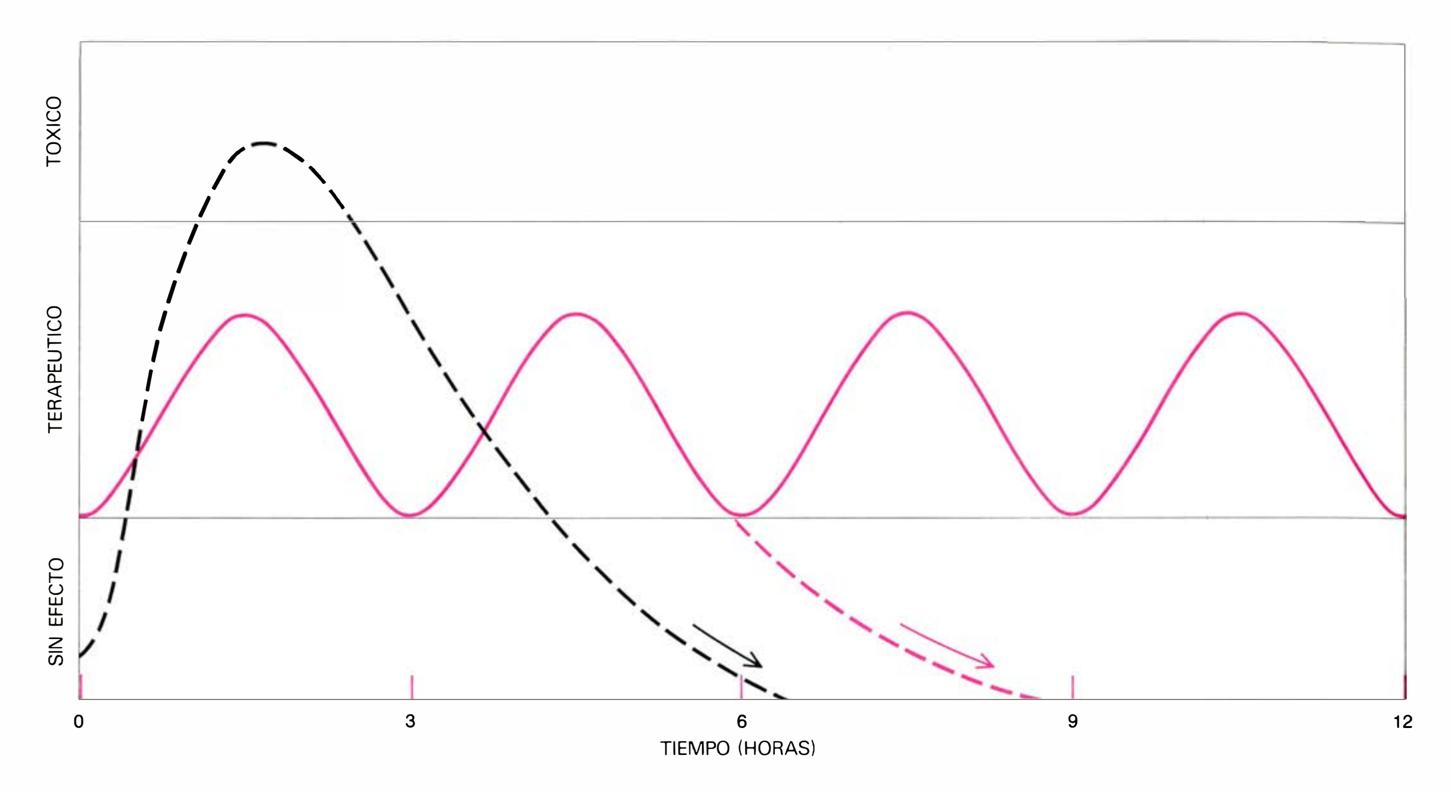
El reservorio de Ommaya se ha empleado en el tratamiento de algunas formas de leucemia, en las que las células malignas se encuentran secuestradas en el espacio subaracnoideo (lleno de líquido cefalorraquídeo) y que de otra forma quedarían protegidas de las drogas quimioterápicas que no pueden cruzar la barrera existente entre el cerebro y la circulación sanguínea general. El reservorio también es útil para ciertas formas crónicas de meningitis fúngica en las que se necesitan altas concentraciones de antibióticos en el líquido cefalorraquídeo. La utilidad de este dispositivo reside en su capacidad de proporcionar una fácil entrada al espacio subaracnoideo que de otra suerte vendría a ser casi inaccesible.

El concepto de reservorios subcutáneos de drogas experimentó un significativo avance en 1970, cuando Henry Buchwald, Richard L. Varco, Perry L. Blackshear, Jr. (mi padre), Frank D. Dorman y yo, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota, diseñamos, y pusimos en experimentación una bomba de perfusión implantable. La finalidad del dispositivo consistía en procurar medios para conseguir una liberación continua de heparina a pacientes de ambulatorios con graves problemas de coagulación. La heparina puede administrarse sólo por inyección o perfusión; de ahí que se prescriba, casi de un modo exclusivo, a pacientes hospitalizados. Las inyecciones son inviables, pues deberían practicarse cada 4 o 6 horas, habida cuenta de la corta vida media de la heparina en la circulación; además, recientes estudios en pacientes con diversos problemas de coagulación han demostrado que la perfusión continua de heparina ocasiona menos riesgos de complicaciones hemorrágicas que los que originan las inyecciones periódicas.

Ensayamos primero la administración de heparina por difusión a través de membranas de caucho silicónico. Los intentos fallaron debido, sobre todo, al gran tamaño de la molécula de heparina. La bomba diseñada por nosotros como una mejora de las membranas ha permanecido esencialmente invariable en su idea original, aun cuando su diseño se ha modificado varias veces. Ahora se fabrica bajo el nombre comercial de Infusaid por la Metal Bellows Corporation de Sharon, Massachusetts. Consiste en un disco cilíndrico del mismo tamaño y forma que el utilizado en hockey sobre hielo. El disco está hecho de titanio, metal relativamente ligero, y, vacío, pesa únicamente 190 gramos. El titanio no presenta problemas de rechazo por parte de los tejidos orgánicos.

El interior del disco está dividido en dos cámaras por un fuelle cilíndrico de titanio que forma una barrera entre los compartimientos. Esta barrera, aunque plegable, es impermeable. El compartimiento externo contiene una combinación líquido-gaseosa de fluorocarbono que sirve de propulsor. La cámara interior contiene el medicamento que va a ser liberado.

El funcionamiento de la bomba se basa en aquel principio elemental de física que dice que un líquido en equilibrio con su fase de vapor ejerce, a determinada temperatura, una presión de vapor constante independientemente del volumen que ocupa. Por tanto, a la temperatura relativamente constante del



MODELO DE CRESTAS Y VALLES que aparece al representar, respecto al tiempo, la concentración de un medicamento en sangre, resultante de la ingestión de dosis orales intermitentes. En este caso, la droga es la procainamida, que regula las arritmias cardíacas. La dosis normal (*color*) es de 375 miligramos cada 3 horas. La concentración de procainamida en suero sanguíneo permanece dentro del nivel terapéutico, a no ser que se deje de administrar una dosis (*línea coloreada a trazos*). Una dosis de 750 miligramos (*negra*) alcanza rápidamente un nivel tóxico para algunos pacientes.

CONTROLAR LA DIABETES constituye una tarea difícil con la inyección diaria usual de insulina, como se demuestra en estas curvas que reflejan la concentración de insulina y glucosa en la sangre de tres diabéticos (*color*) y 3 no diabéticos (*negro*). Empezando a las 7,00 horas de la mañana, en el primer día su régimen fue: inyección (*IN*), desayuno (*B*), almuerzo (*L*), ejercicio (*EX*), merienda (*SK*), cena (*D*), poscena (*SU*) y descanso. Unas dosis de insulina más altas, pero sin regular, no impiden la aparición, en los diabéticos, de grandes oscilaciones de glucosa. Los dispositivos de implantación podrían proporcionar niveles más constantes. Una versión de esta gráfica fue publicada por G. D. Molnar en *Mayo Clinic Proceedings.*

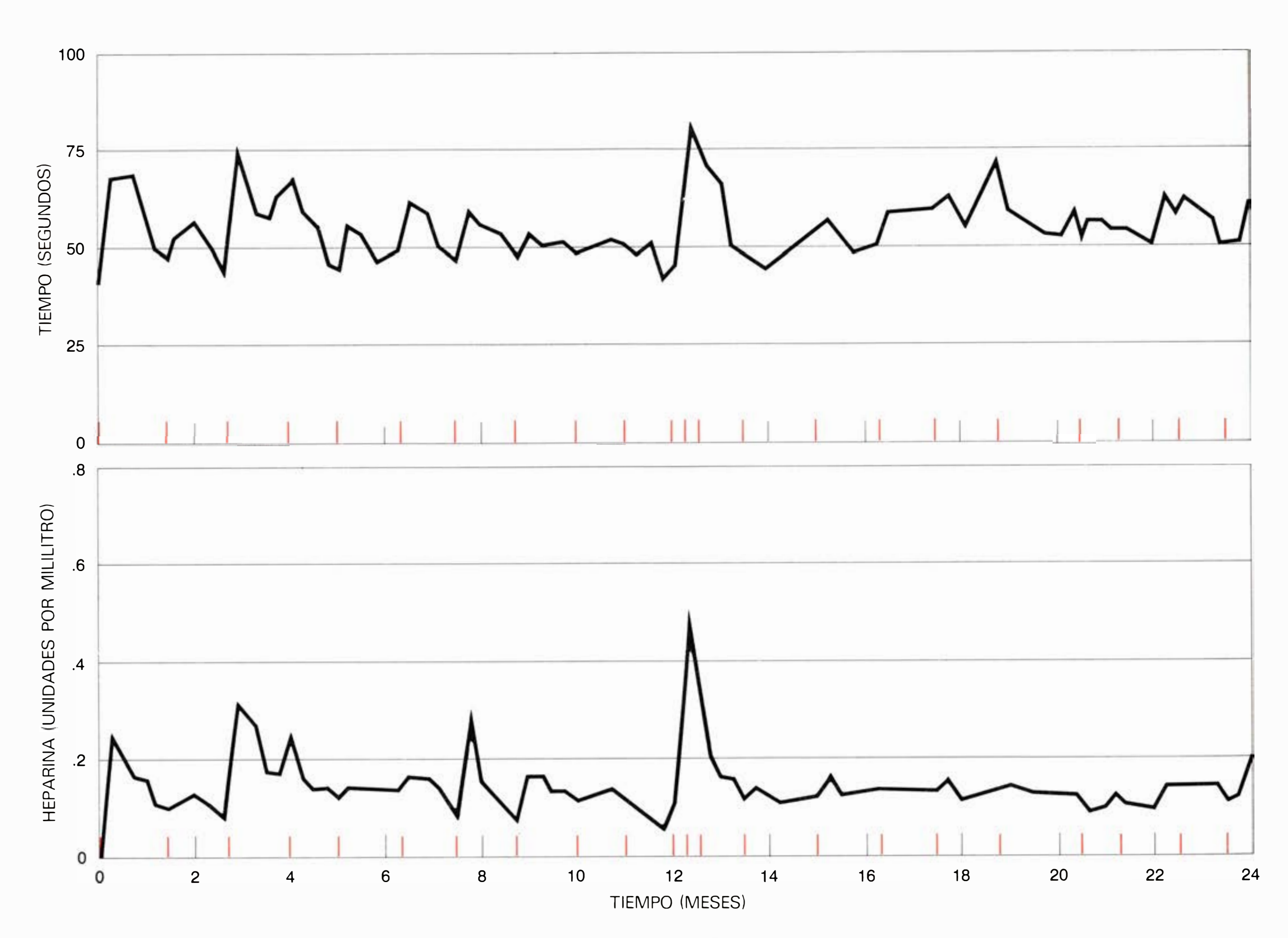
organismo, el fluorocarbono ejerce una presión constante sobre la infusión del medicamento forzándola a través de una serie de filtros y de unos elementos reguladores de flujo hasta una vena o una arteria. La dosis de perfusión de una solución de sustancia determinada será, por tanto, constante para cualquier combinación dada de propulsor químico, de flujo restrictivo, de la temperatura de la solución y de su viscosidad.

La cantidad de sustancia activa liberada puede alterarse cambiando la concentración del medicamento en la solución. El cambio puede efectuarse durante la operación de relleno. Igualmente, puede colocarse en la bomba otro medicamento o un placebo. Con una capacidad en la cámara interna de 45 mililitros de volumen útil y un volumen de liberación de aproximadamente 1 mililitro diario, la bomba debe rellenarse en la mayoría de los casos una vez cada 45 días.

Estudios preliminares con perros han demostrado que la bomba puede perfundir heparina (o agua esterilizada que sirve de control experimental) intravenosamente durante más de 4 años sin bloqueo de la cánula u otros efectos colaterales. Comenzamos entonces a implantar bombas para la perfusión de heparina en una serie de pacientes humanos que sufrían graves problemas de coagulación que no habían respondido al tratamiento convencional de estos trastornos (mis colegas en estos estudios fueron Buchwald, Varco, Thomas D. Rohde y Philip D. Schneider). La mayoría de los enfermos padecían una formación recurrente de coágulos en las venas de las piernas con la subsecuente emigración de estos coágulos hacia el pulmón, a pesar de estar sometidos a un tratamiento con el anticoagulante warfarina sódica por vía oral. A muchos de estos pacientes había tenido que practicárseles una ligadura de la más extensa de las venas abdominales (la vena cava inferior), intervención quirúrgica que impide la llegada de los coágulos al pulmón. Este proceso constituye generalmente el último recurso y desencadena múltiples complicaciones. Alrededor de un tercio de los pacientes se administraban ellos mismos la heparina, cuatro o seis veces diarias, por inyección subcutánea o incluso intravenosa. La heparina, por ser la droga anticoagulante más eficaz de que se dispone, impedía la formación recurrente de coágulos, pero a costa de frecuentes inyecciones o de perfusión continua que requería una hospitalización prolongada.

Cuando esos pacientes llegaron al hospital de la Universidad de Minessota establecimos primero sus requerimientos intravenosos de heparina a través de perfusiones con una bomba situada fuera del organismo. La bomba se implantó después con anestesia local bajo la piel de la pared torácica (procedimiento idéntico al de la implantación de un marcapasos cardíaco). La cánula de suministro se fijaba a una vena tributaria de la vena cava superior. Una vez dado de alta en el hospital, el paciente debía volver cada semana o cada dos semanas para someterse a análisis de sangre y cada cuatro u ocho semanas para rellenar la bomba.

Hemos implantado hasta el momento unas 20 bombas para la administración



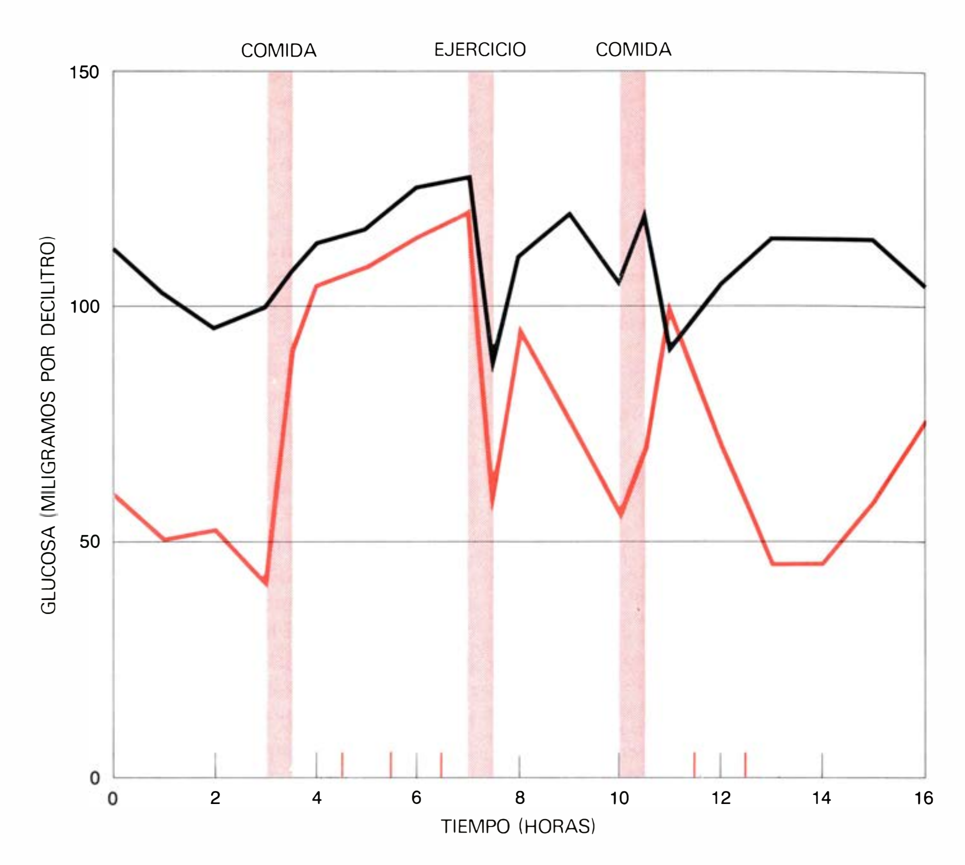
LA BOMBA DE IMPLANTACION resultó eficaz en el control de la coagulación de un paciente con graves problemas circulatorios. La bomba suministró una infusión continua del agente anticoagulante heparina durante más de dos años. La curva inferior refleja el nivel de heparina en la sangre del paciente. La curva superior "el tiempo de tromboplastina parcial del plasma activado", que es un índice de los efectos de la heparina. El nivel permaneció elevado y bastante estable a lo largo del tiempo. Las líneas coloreadas señalan, en función del tiempo, el rellenado de la bomba.

de heparina, algunas de ellas instaladas desde hace ya más de dos años. Los resultados de estos ensayos preliminares han sido esperanzadores. Nuestro principal objetivo fue evitar la recurrencia de la formación de coágulos obstructivos en los pulmones y problemas en el sistema venoso. En más de 250 pacientes-mes después de infusión de heparina a través de la bomba, sólo se ha presentado un supuesto caso de trombosis en pierna, pero no se ha observado ningún coágulo en pulmón. La bomba funcionó de forma precisa y segura manteniendo prácticamente constante los niveles de heparina en sangre.

La versatilidad que caracteriza a la bomba frente a los artificios pasivos de difusión se puso de manifiesto durante los procesos de rellenado, habida cuenta de que la cantidad de suministro de heparina podía ajustarse fácilmente cambiando la concentración del medicamento en la nueva solución de infusión. Los efectos colaterales eran raros. Quizá la característica más importante de la bomba es que permite al paciente desarrollar sus actividades diarias sin sufrir más inconvenientes que los que proporciona, por ejemplo, un marcapasos. Un paciente llegó incluso a jugar semanalmente un partido de balonvolea sin sufrir molestias, aunque no nos atreveríamos a recomendar este tipo de ejercicios en tales circunstancias.

Aprovechando la capacidad de ciertos sistemas de implantación de librar el medicamento en una zona u órgano específicos, se obtiene otra aplicación clínica de la bomba. Instalamos una bomba para proporcionar una perfusión intraarterial de una sustancia quimioterapéutica para el tratamiento de cánceres de hígado. Estos tumores abarcan, además de hepatomas o cánceres de hígado primarios, metástasis originadas en el intestino o en el páncreas que son, en la mayoría de los casos, fatales en un corto período de tiempo. La quimioterapia había mostrado escaso efecto a pesar de su éxito en el tratamiento de muchos otros tipos de cáncer.

El hígado se caracteriza porque su flujo sanguíneo de entrada no sólo se realiza a través de las arterias sino también a través de las venas. En la mayor parte del órgano, el aporte sanguíneo normal es venoso, pero el aporte sanguíneo a un tumor hepático resulta ser, casi de un modo exclusivo, arterial. Esto nos brindaba la oportunidad de suministrar el agente quimioterapéutico directamente a la arteria hepática, que provee al hígado de sangre arterial. Sabíamos que la bomba podía implantarse con éxito durante largos períodos de tiempo; de lo que no estábamos seguros era si una cánula en la arteria hepática permanecería abierta cuando la sustancia que se perfundía no era anticoagulante, y si se presentarían complicaciones debidas a la alta presión del sistema arterial o a su distinto ambiente coagulante.



BOMBA MODIFICADA capaz de administrar dos tipos de dosis a un perro diabético alcanzando así (*color*) niveles de glucosa en sangre próximos a las concentraciones normales (*negro*). La bomba de implantación perfundía constantemente niveles bajos de insulina. Después de las comidas administraba dosis adicionales de insulina, lo que se lograba actuando sobre una válvula con un imán exterior sujeto fuera de la bomba. Las dosis adicionales se muestran por líneas verticales coloreadas sobre la escala de tiempo. Cuando, a las 16 horas, se extrajo la insulina de la bomba, la concentración de glucosa alcanzó rápidamente el nivel propio de los diabéticos. Esta ilustración es una versión modificada de un diagrama publicado por el autor en *Diabetes*; se reproduce aquí con permiso de la American Diebetes Ass.

Los estudios realizados en perros indicaron que la bomba podía funcionar. Nuestro grupo (Buchwald, Varco, Rohde, Theodor B. Grage, Pericles P. Vassilopoulos y yo) implantó entonces bombas en cinco pacientes afectos de cáncer de hígado. Se colocaron las bombas bajo la piel de la pared abdominal y se ligaron las cánulas por una rama arterial a la arteria hepática. Cuando las incisiones cicatrizaron, los pacientes recibieron alternativamente perfusiones de 5-fluorodesoxiuridina (el agente quimioterapéutico) y de agua (para mantener la cánula abierta durante el intervalo de tiempo en el que el medicamento mostraba signos de alcanzar niveles tóxicos). Cada perfusión duraba varias semanas.

Las bombas actuaron de forma satisfactoria. Los pacientes pudieron abandonar el hospital y retornar a sus actividades normales. Los efectos del medicamento fueron menos satisfactorios. En algunos casos, los síntomas mejoraron y los tumores detuvieron temporalmente su expansión, pero todos los pacientes acabaron muriendo o desarrollando nuevos tumores en otros órganos. Este resultado pone de relieve la necesidad de ensayar nuevos fármacos y diferentes esquemas de administración para este tipo de cáncer.

Esperamos también llegar a desarrollar un dispositivo de perfusión por implantación que pueda proporcionar un reemplazo total de las células beta del páncreas. Estas células segregan normalmente insulina de forma predecible en respuesta a ciertos estímulos. El proceso se altera o se inhibe en la diabetes mellitus. Aunque la introducción de las preparaciones de insulina en los años 20 ha impedido en la mayoría de los pacientes la aparición de una deficiencia aguda de insulina, se hizo patente en los años 30 que la diabetes crónica (incluso cuando estaba controlada por la administración de insulina) iba asociada a menudo a un trastorno característico en los vasos sanguíneos de la retina, riñón, corazón, varios nervios y otros tejidos. Estas alteraciones, conocidas colectivamente con el nombre de vasculopatías,

son corrientes en individuos que han padecido diabetes durante veinte o más años. Y constituyen unas de las principales causas de incapacitación y muerte de tales enfermos.

Los estudios con animales han sugerido que los síntomas pueden prevenirse o retardarse con trasplantes de páncreas o de partes de él. Estos intentos se ven limitados por la escasez de donantes humanos y por los efectos colaterales que producen los potentes fármacos con acción inmunosupresora que son necesarios para evitar el rechazo del tejido trasplantado que procede de donantes no emparentados. El mejor sistema actualmente en uso fue puesto en marcha por Anthony M. Albisser y sus colaboradores del Hospital Infantil de Toronto; logra mantener casi los mismos niveles de glucosa y de insulina en sangre que producen los mecanismos fisiológicos normales. El problema estriba en que, en este sistema, se necesita un aparato para tomar continuas muestras de sangre y un analizador para determinar, de forma rápida y constante, el nivel de glucosa. También se requiere un computador para analizar los resultados y determinar la dosis apropiada de insulina, así como una bomba de perfusión que libere insulina intravenosamente de la forma más parecida a la liberación normal que realizan las células beta del páncreas.

Se puede apreciar fácilmente que este sistema exige una estancia llena de aparatos y es difícilmente adaptable a una implantación. Sin embargo, investigadores de varios países están empeñados en el diseño de versiones miniaturizadas. El principal obstáculo por el momento es la carencia de un electrodo adecuado para la implantación que mida la concentración de glucosa en sangre.

En un principio intentamos adaptar nuestra bomba de perfusión para que actuara como componente encargado del bombeo de un dispositivo que constara de bomba, sensor y computador, es decir, un verdadero páncreas artificial implantable. En los últimos años, sin embargo, varios grupos de investigadores han demostrado que puede obtenerse niveles casi normales de glucosa en enfermos diabéticos por perfusión de insulina en dos tipos de dosis, sin control de mantenimiento. En consecuencia hemos encaminado nuestro esfuerzo a modificar nuestra bomba para que perfunda insulina a ambas dosis: una basal, baja, que se administra entre las comidas, y otra de 10 a 20 veces mayor durante las mismas e inmediatamente después.

Para este fin hemos construido una válvula magnética que pueda abrirse o cerrarse mediante un imán colocado sobre la bomba fuera de la piel. Al abrir la válvula, por este mecanismo fluye una dosis mayor a su través hasta que la válvula se cierra mediante la aplicación externa del otro polo del imán. Este sistema nos ha permitido mantener concentraciones casi normales de glucosa en perros diabéticos por extirpación quirúrgica del páncreas. Aunque se precisa mucha más información sobre este método de liberación de insulina y sobre sus efectos en los procesos metabólicos, el sistema podría, andando el tiempo, ajustarse a los enfermos diabéticos. En el futuro quizá llegue a desarrollarse un sensor de glucosa que pueda implantarse durante largos períodos de tiempo, conduciendo ello a la creación de un auténtico páncreas artificial con control de la secreción de insulina.

Se hace evidente, a partir de mi descripción de los sistemas de implantación para la liberación de medicamentos, que esta rama de la farmacología se encuentra aún en período embrionario. Sus posibilidades son, no obstante, alentadoras. Con dispositivos como los que acabamos de describir, casi todas las sustancias activas podrán administrarse durante largos períodos de tiempo por medio de una cápsula introducida en el tejido subcutáneo u otros tejidos, podrá inyectarse repetidas veces en el líquido cefalorraquídeo o perfundirse poco a poco en las venas, arterias u otras cavidades del cuerpo. Son muchas las aplicaciones posibles; además de las indicadas cabe citar la perfusión de sustancias como la lidocaína para el tratamiento de las arritmias cardíacas, por ejemplo, en respuesta a la percepción de un ritmo anormal por un marcapasos, la perfusión de medicamentos inmunosupresores que impidan el rechazo de órganos trasplantados, la administración de analgésicos en dolores crónicos graves y la administración local de antibióticos y otros medicamentos.

Me fascina el potencial de este mecanismo en el naciente campo de la neurofarmacología. Se sabe que en la enfermedad de Parkinson hay un déficit de dopamina en determinadas áreas cerebrales. El suministro de dopamina a estas zonas, a través de un sistema de implantación, podría ser un tratamiento más específico y eficaz que la terapia que hoy se sigue. De la misma manera, gracias a los descubrimientos actuales de nuevos neurotransmisores y neuropéptidos en el cerebro, parece probable que pronto podrán ser aclaradas las bases bioquímicas de otros trastornos neurológicos y psiquiátricos habituales. En tales trastornos, una terapia específica y localizada resultará de la mayor eficacia.

Trasplante de genes y análisis del desarrollo

Genes purificados y microinyectados dentro de ovocitos de anfibios se expresan con precisión y abundancia. El ovocito puede utilizarse como tubo de ensayo para el estudio de los detalles de la regulación génica durante el desarrollo

E. M. De Robertis y J. B. Gurdon

Las posibilidades de que los biólogos puedan comprender con detalle el funcionamiento de los genes han aumentado considerablemente gracias a los recientes avances técnicos que permiten aislar genes de organismos superiores, recombinarlos con plásmidos bacterianos, clonarlos (multiplicándolos en bacterias) y determinar la secuencia de nucleótidos del ADN así obtenido. Pero no basta con obtener un gen purificado y conocer su secuencia para entender cómo actúa, y en particular cómo se regula, es decir, cómo se activa e inactiva, durante los procesos de diferenciación celular que ocurren a lo largo del desarrollo embrionario.

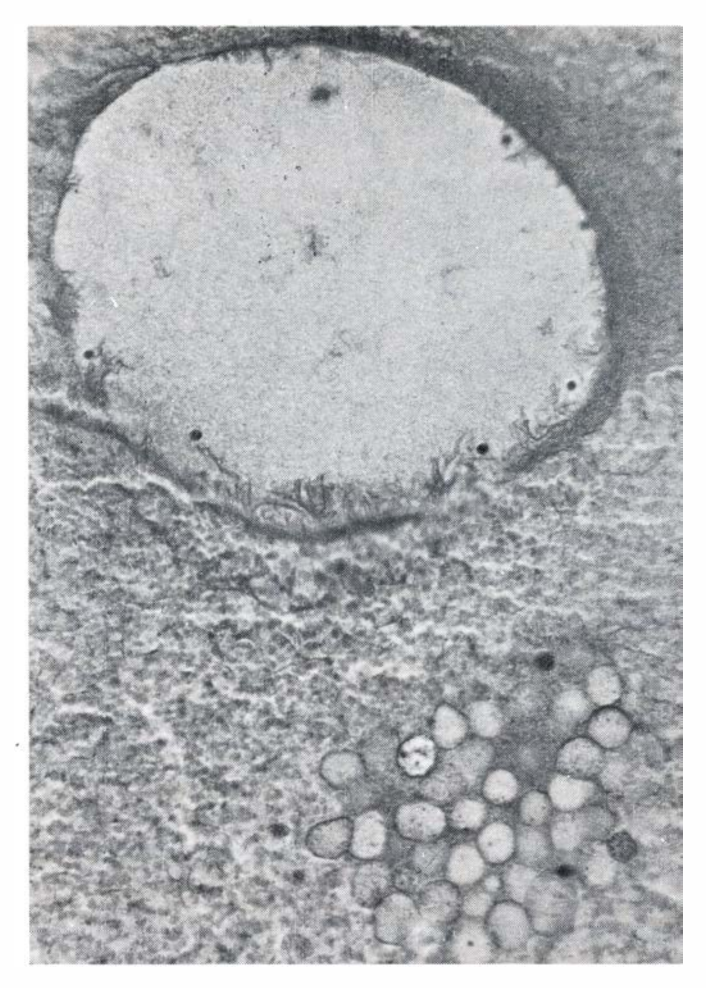
Para ello se necesita un sistema experimental en el que el gen se exprese y a través del cual pueda observarse la acción de las sustancias que regulan su actividad. En este artículo describiremos algunos experimentos en los cuales una célula viva intacta sirve de tubo de ensayo donde los genes de otras células, introducidos por microinyección, funcionan normalmente. Estos experimentos han proporcionado nueva información sobre el desarrollo y el funcionamiento de los genes. De cara al futuro, quizá su mayor importancia resida en que sugieren un nuevo camino en la investigación de las sustancias que regulan la actividad génica.

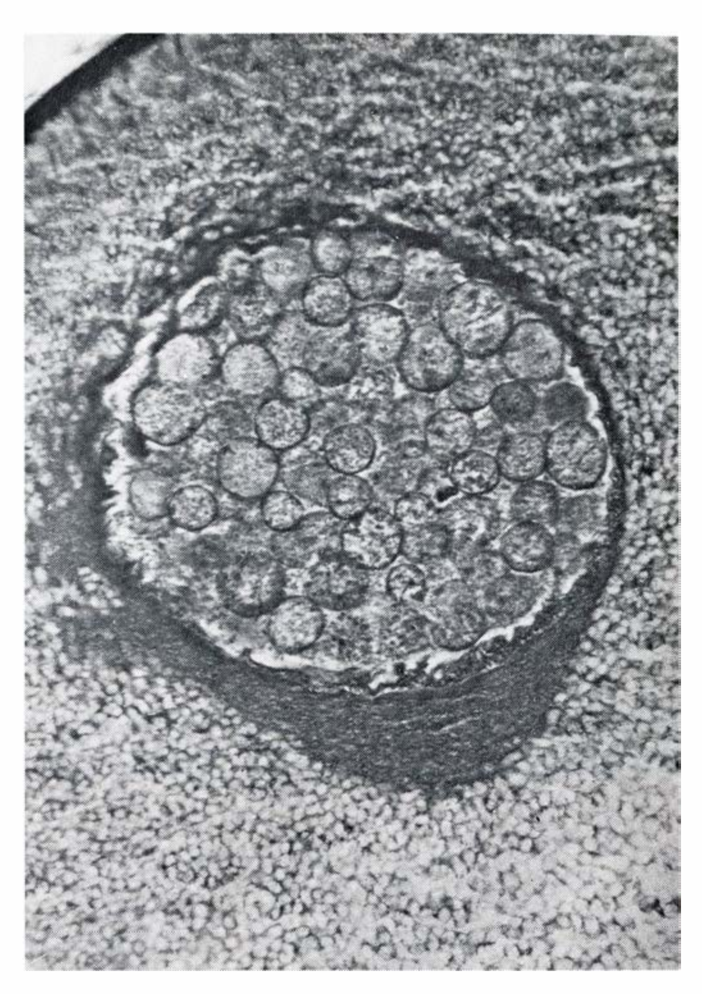
El problema de la diferenciación celular estriba en comprender cómo una célula huevo, que evidencia una apariencia homogénea y sin estructuras definidas, puede generar un complejo embrión que contiene muchos tejidos especializados. A finales del siglo pasado los grandes embriólogos experimentales acometieron el estudio de este problema por medio de micromanipulaciones, destruyendo células embrionarias con delicadas agujas, o trasplantando pequeños trozos de tejido de un embrión a otro, y observando los efectos de dichas operaciones sobre el desarrollo. Estos métodos son de gran valor aún hoy día, pero desgraciadamente no permiten estudiar, de forma directa y a un nivel molecular, la regulación génica durante la embriogénesis. Lo que tampoco se consigue con los métodos usuales en investigaciones bioquímicas, donde las moléculas puras se hacen reaccionar en el interior de un tubo de ensayo. Las complejas condiciones del interior de una célula son difíciles de reproducir *in vitro*, de modo que son muy pocos (sino ninguno) los genes de organismos superiores a las bacterias (los llamados organismos eucariotas) los regulados con precisión en tubos de ensayo. Por ello, nuestro objetivo fue la creación de técnicas que alcanzaran, en las condiciones naturales de la célula viva, la precisión de los experimentos en tubos de ensayo. Lo logramos introduciendo macromoléculas purificadas en ovocitos de rana.

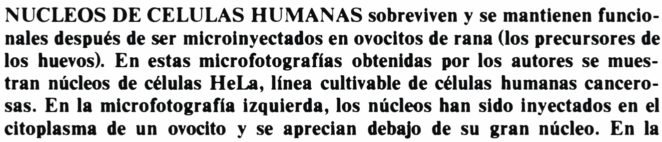
Los ovocitos son los precursores de la célula huevo. Crecen y se acumulan en el abdomen de la rana, y tras un estímulo hormonal adecuado, son depositados en una laguna y fertilizados. Los ovocitos de anfibios son un material experimental muy adecuado gracias a su gran tamaño (la célula mide 1,2 milímetros de diámetro), su resistencia a las micromanipulaciones (puede inyectarse en ellas el equivalente al 5 por ciento de su volumen sin que sufran efectos adversos) y su larga supervivencia en cultivo (pueden ser mantenidos vivos y funcionales durante semanas enteras en una simple solución salina). Los ovocitos resultan particularmente apropiados para estudios embriológicos, pues están destinados a convertirse en huevos y, más tarde, en embriones; contienen dentro de sí la mayor parte de la maquinaria requerida para el desarrollo embrionario temprano. La fuente de ovocitos de la mayoría de nuestros experimentos fue *Xenopus laevis*, una rana bien adaptada a las condiciones de laboratorio.

Los experimentos de microinyección comenzaron en nuestro laboratorio hace varios años, cuando uno de nosotros (Gurdon) intentó dar respuesta a una vieja cuestión de la biología del desarrollo: ¿Contienen las células especializadas de los organismos superiores todos los genes de dicho organismo, a pesar de las tremendas diferencias de forma y función? En otras palabras, ¿es la diferenciación celular el resultado de la pérdida de determinados genes, o de la regulación de la expresión del mismo conjunto de genes que estaba presente en el huevo fertilizado? Esta última posibilidad resultó ser la cierta. Cuando el núcleo (la porción celular que contiene los genes) de una célula somática de renacuajo, como la célula epitelial del intestino, fue trasplantado a un huevo cuyos cromosomas habían sido previamente destruidos por radiación ultravioleta, el huevo se dividió, dando lugar a un renacuajo normal que se convirtió en una rana adulta [véase "Transplanted Nuclei and Cell Differentiation", J. B. Gurdon; SCIENTIFIC AMERICAN, diciembre de 1968]. El experimento demostró que los genes no se perdían en el curso de la diferenciación celular, puesto que una célula especializada como la intestinal contenía todos los genes requeridos para el complejo ciclo vital de la rana.

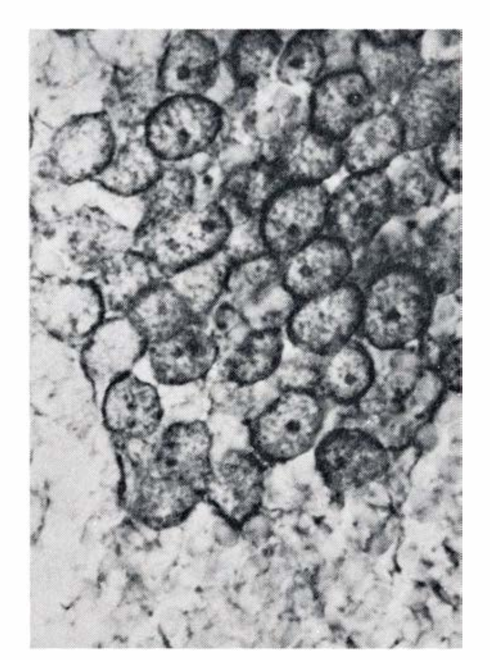
Este experimento demostró también que el programa de expresión génica característico del núcleo antes del trasplante debía ser reprogramado por factores presentes en el huevo o en el embrión, para dar lugar a nuevos tipos de especialización celular. Por ejemplo, los

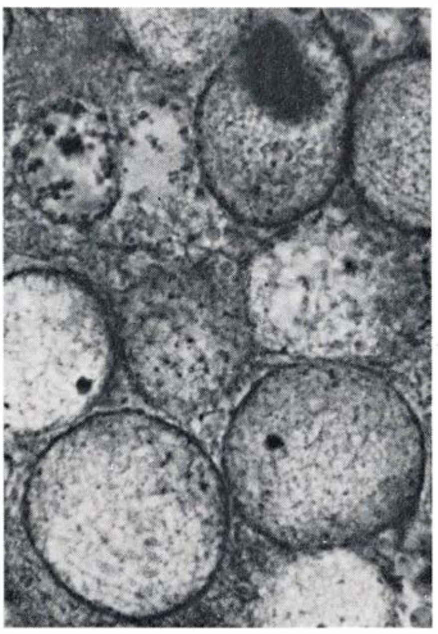


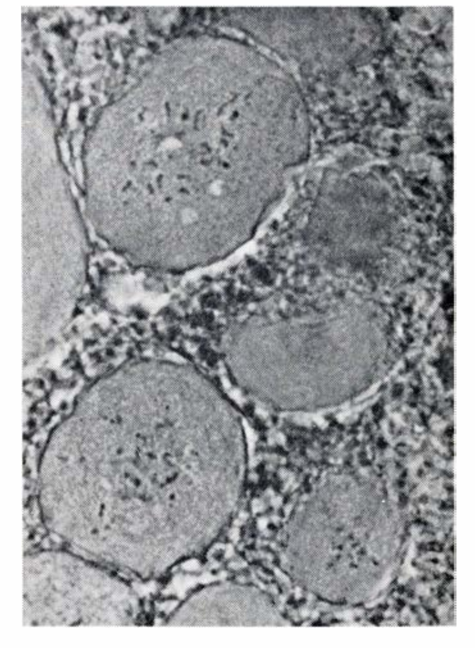




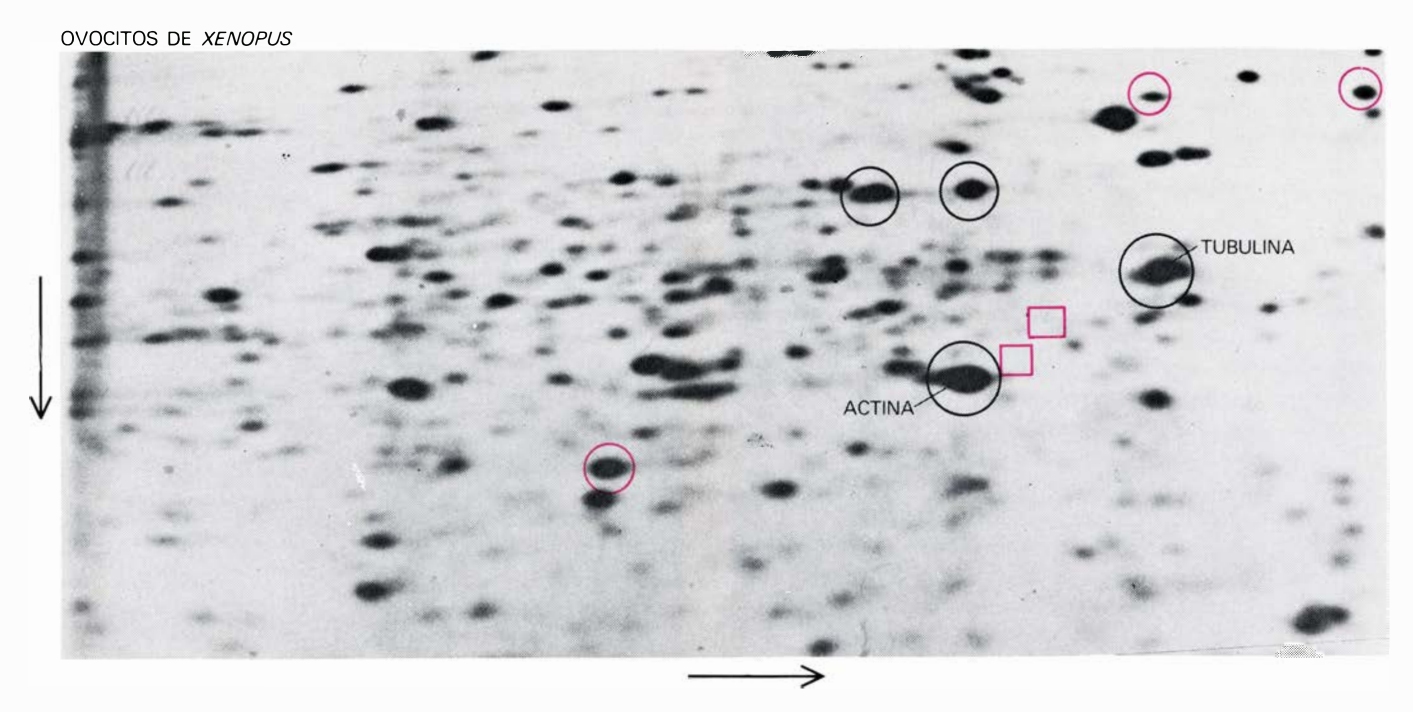
NUCLEOS DE CELULAS HUMANAS sobreviven y se mantienen funcionales después de ser microinyectados en ovocitos de rana (los precursores de los huevos). En estas microfotografías obtenidas por los autores se muestran núcleos de células HeLa, línea cultivable de células humanas cancerosas. En la microfotografía izquierda, los núcleos han sido inyectados en el citoplasma de un ovocito y se aprecian debajo de su gran núcleo. En la microfotografía derecha, los núcleos humanos se han inyectado directamente en el núcleo del ovocito y, bajo la influencia de sustancias nucleares, se han dilatado y sintetizan ácido ribonucleico (ARN) a gran velocidad. El éxito en la inyección de núcleos completos en el núcleo de ovocitos condujo al desarrollo de métodos de inyección de moléculas purificadas de ácido desoxirribonucleico (ADN) (o genes), que se transcriben también en ARN.







NUCLEOS MICROINYECTADOS de células HeLa en tres estadios distintos. Inmediatamente después de la inyección (*izquierda*), los núcleos tienen el mismo aspecto que en las células HeLa: destacan los pequeños orgánulos nucleares denominados nucleolos; parte de la cromatina (complejo de ADN y proteína) está condensada. A los tres días de la inyección (*centro*) los núcleos son unas diez veces mayores y su cromatina se encuentra dispersa. Tras unas dos semanas de cultivo (*derecha*) se aprecian filamentos cromosómicos que en cierto grado recuerdan a los cromosomas "plumulados" característicos de los ovocitos y no de los cromosomas de las células HeLa. Las preparaciones aparecen aumentadas unas 1200 veces.

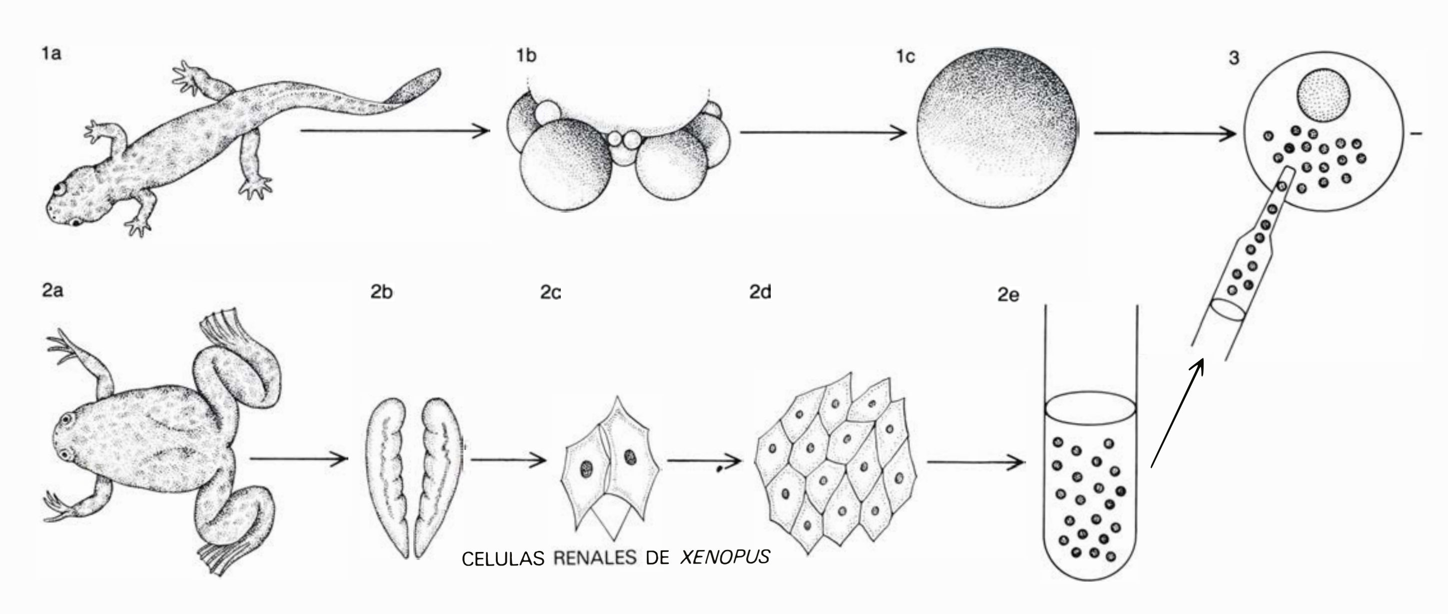


COMPARACION DE PROTEINAS con marcaje radiactivo elaboradas por ovocitos (*izquierda*) y por células renales cultivadas de la rana *Xenopus laevis*. Las proteínas se extrajeron de los ovocitos y de las células renales y fueron sometidas a electroforesis bidimensional, procedimiento que permite separarlas, primero según su carga eléctrica (*flechas horizontales*) y, luego, según su peso molecular (*flechas verticales*); las proteínas se aprecian como

núcleos de células diferenciadas de la piel de ranas adultas, que transcribían preferentemente el gen de la proteína cutánea queratina, daban lugar, después del trasplante, a un renacuajo que contenía diversos tejidos especializados, como el sanguíneo, el muscular, la lente del ojo, etcétera, cuyas células transcribían preferentemente los genes de la hemoglobina, de las proteínas musculares y de la lente óptica del cristalino, respectivamente. No obstante, lo que este experimento no demostró es cuándo se reprogramaban los genes. Las primeras manifestaciones de funciones diferenciadas aparecían cuando el huevo ya había sufrido de 10 a 15 ciclos de división celular, de modo que el experimento no aclaraba si las sustancias que reprogramaban el núcleo trasplantado ya estaban presentes en el ovocito o en el huevo no fertilizado o si surgían más adelante, en el embrión.

La respuesta a esta disyuntiva se hacía crucial: si las sustancias que regulan los genes estuvieran presentes en los ovocitos o en los huevos, se acabaría por lograr aislarlas y estudiarlas. Tras la inyección de los núcleos, los ovocitos de rana pueden ser cultivados sin dividirse durante muchos días; los huevos, en cambio, se convierten en blástulas de 50.000 células a las pocas horas. Por ello, diseñamos los experimentos adecuados para demostrar si los genes de los núcleos trasplantados eran reprogramados por sustancias presentes en los ovocitos.

Después de la inyección en los ovocitos, los núcleos sobreviven únicamente si se les aísla por procedimientos suaves. Los núcleos privados de citoplasma mueren. Tratamos una suspensión de células con lisolecitina, un fosfolípido que se inserta en la membrana celular y la hace permeable, provocando la rotura de la célula. Ello nos permitió preparar una suspensión de núcleos rodeados por una capa protectora de citoplasma. Inyectamos un alto número de núcleos (200 por ovocito) para facilitar la detección de los productos sintetizados por los genes inyectados.

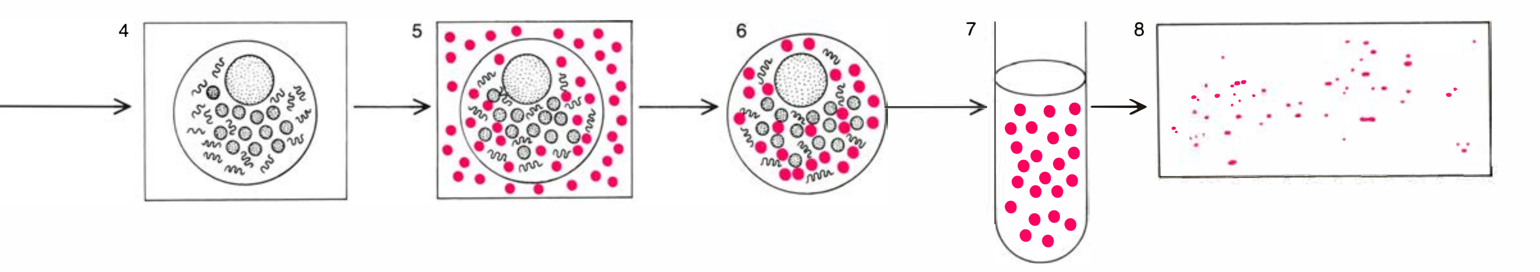


CELULAS RENALES DE *XENOPUS*

manchas grises sobre una película expuesta al gel de electroforesis. Las proteínas "comunes" (*circunferencias negras*) son sintetizadas por ambos tipos de células. Las proteínas "específicas" son propias de cada tipo celular: las proteínas específicas de los ovocitos son sintetizadas por los ovocitos pero no por las células renales (*circunferencias de color*) y las proteínas específicas del riñón, por células renales y no por los ovocitos (*cuadrados*).

Durante los tres primeros días después de la inyección, los núcleos trasplantados aumentaban de tamaño (a menudo más de 100 veces su volumen original), no se dividían y se tornaban muy activos en la síntesis de ARN. (Los genes son moléculas de ADN, que contienen información genética en forma codificada. A partir del ADN se transcriben tres tipos fundamentales de ARN, cada uno de los cuales participa de una forma u otra en la síntesis de proteínas. El ARN mensajero contiene las instrucciones de la secuencia en que deben enlazarse los aminoácidos para constituir las proteínas; el ARN ribosómico es parte integrante de los ribosomas, las estructuras en las que tiene lugar la síntesis de proteínas; y el ARN de transferencia son moléculas que actúan como adaptadores, insertando el aminoácido correcto en la cadena peptídica en crecimiento.) El alto nivel de síntesis de ARN que caracteriza a los núcleos inyectados mimetiza la actividad normal del núcleo propio del ovocito, que está en una fase celular (profase meiótica I) en la que el ADN no se duplica, y se transcribe en ARN activamente en previsión de la síntesis de proteínas que ocurre durante el desarrollo temprano. Este alto nivel de transcripción génica provoca la aparición de la característica morfológica de los cromosomas "plumulados" de los ovocitos.

Para determinar si el ovocito contenía o no sustancias reguladoras capaces de reprogramar genes individuales, examinamos las proteínas inducidas por los genes inyectados. Afortunadamente, Patrick O'Farrell, de la Universidad de Colorado, había diseñado un método muy sensible de identificación de proteínas. Se basaba en dos separaciones sucesivas de las proteínas por electroforesis en gel de poliacrilamida, primero en razón de su carga eléctrica y luego –en una dirección perpendicular a la primera separación– de acuerdo con su peso molecular. El resultado final era un conjunto de manchas, que podían visualizarse por tinción del gel o por radiactividad, cada una de las cuales representaba una molécula de proteína de cierta carga y ta-



EXPERIMENTO DE INYECCION NUCLEAR en el que se comprueba que el ovocito puede reprogramar los genes de las células renales, conformándolas a un modelo de expresión génica propia de los ovocitos. Los ovocitos se obtuvieron de la salamandra *Pleurodeles waltii* (*1a-c*). Se cultivaron células de *X. laevis* de las que se extrajeron los núcleos (*2a-e*) que se inyectaron en un ovocito de salamandra (*3*). El ovocito se cultivó durante tres días (*4*); durante este período, el ARN mensajero (*líneas negras onduladas*) se fue acumulando en el citoplasma. Se introdujeron aminoácidos marcados radiactivamente (*pequeños puntos de color*) (*5*) y durante seis horas se desarrolló la síntesis de proteínas (*6*). Se aislaron (*7*) las proteínas marcadas radiactivamente (*puntos grandes coloreados*) que fueron separadas mediante electroforesis. El análisis de una película de rayos X expuesta a las proteínas radiactivas (autorradiografía) mostró que tanto los genes comunes de la rana como los característicos de los ovocitos de rana se habían expresado, y que los genes específicos del riñón no se habían expresado. Al parecer, el citoplasma del ovocito de salamandra *Pleurodeles waltii* contenía ciertas sustancias, hasta ahora no identificadas, que "ponían en marcha" genes que no se expresaban antes en las células renales de *Xenopus laevis*.

maño. Las proteínas características de cada tejido eran fácilmente identificables. Al comparar un gel que contenía proteínas sintetizadas por ovocitos de *Xenopus* con otro que contenía las sintetizadas por células renales de *Xenopus* en cultivo, se observaba que muchas proteínas eran sintetizadas por ambos tipos de células; se trataba de las proteínas "comunes" o "fundamentales" que todas las células necesitan para construir su citoesqueleto, membranas, ribosomas y otras estructuras. Otras proteínas estaban localizadas específicamente en los ovocitos o en las células renales; éstas representaban proteínas "específicas" que se expresaban sólo en determinados tejidos.

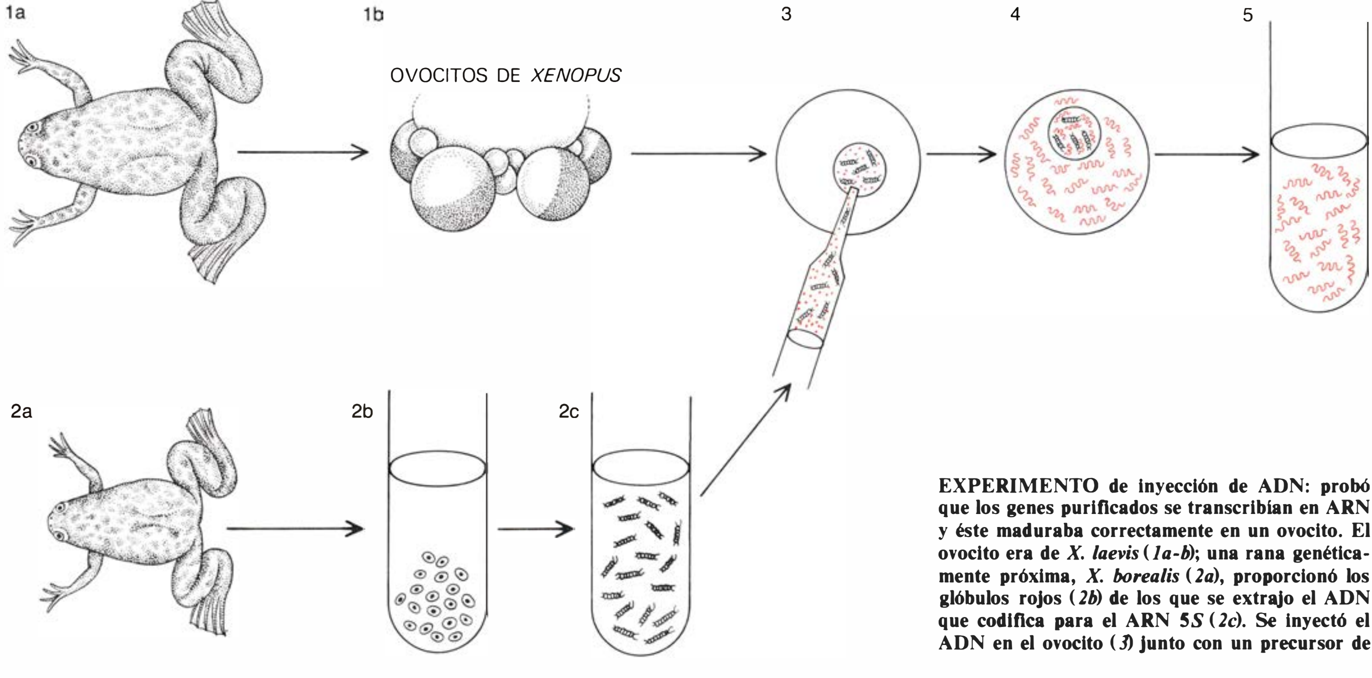
Nos preguntamos entonces: ¿se produce algún cambio en el tipo de genes que codifican proteínas, expresados por los núcleos de células renales de *Xenopus* cuando se inyectan éstos en el interior de un ovocito de anfibio? Introducimos los núcleos de células renales de rana en ovocitos de la salamandra española *Pleurodeles waltii*, cuyas proteínas se distinguían fácilmente de las de *Xenopus* en geles bidimensionales. Se cultivaron los ovocitos varios días, durante los cuales sintetizaron ARN mensajero que fue acumulándose en el citoplasma. Seguidamente, los ovocitos fueron incubados con aminoácidos radiactivos, que se incorporaron en las proteínas codificadas por el nuevo ARN mensajero. Se sometieron las proteínas radiactivas a electroforesis bidimensional, y luego fueron autorradiografiadas, para que cada proteína apareciera como una mancha negra sobre una placa fotográfica.

El examen de la autorradiografía mostró que se expresaban algunos de los genes de proteínas "fundamentales" ("housekeeping") de *Xenopus*, cosa que no ocurría con los genes correspondientes a proteínas específicas del riñón. Más importante todavía fue la observación de que también se sintetizaban algunas de las proteínas características del ovocito de *Xenopus*. Estas proteínas de rana específicas del ovocito no se sintetizaban en la célula renal antes del trasplante; los genes habían sido activados por el citoplasma del ovocito de salamandra. En otras palabras, los núcleos trasplantados habían sido reprogramados por componentes normales del ovocito de salamandra para reproducir un tipo de expresión génica propia de los ovocitos. Nosotros creemos (aunque esto no está aún demostrado) que las sustancias reguladoras de genes reveladas por estos experimentos pueden servir para controlar la actividad de los genes en el desarrollo temprano.

Aunque estos experimentos demostraron la presencia de sustancias reguladoras, por medio de trasplantes nucleares resultaba difícil identificar y desvelar por último el mecanismo de acción de tales sustancias. Los núcleos contienen miles de genes, muchos de los cuales son reprogramados en el ovocito probablemente por mecanismos moleculares diferentes, que no pueden aislarse y analizarse con facilidad. Deseábamos, en última instancia, estudiar la activación o inactivación de un solo tipo de gen. Pensamos que lo podríamos conseguir si lográbamos inyectar en un ovocito muchas copias de un único gen (en forma de ADN purificado), de suerte que el producto de este gen se sintetizara de forma correcta y abundante. Que fuera correcto el proceso resultaba esencial, puesto que la síntesis de ARN al azar o por un proceso distinto del normal no revelaría detalles útiles sobre la regulación génica; la abundancia era deseable porque haría al producto génico fácilmente detectable después de un período corto de incubación, permitiendo el estudio de las etapas tempranas de la síntesis y maduración del ARN. Los experimentos que vamos a describir ahora demostraron que al menos ciertos genes se transmitían correcta y abundantemente en ovocitos inyectados con ADN.

El valor potencial del ovocito como tubo de ensayo vivo para determinar la activación biológica de macromoléculas purificadas fue sugerido por experimentos, llevados a cabo en nuestro laboratorio, en que se inyectó en ovocitos de rana el ARN mensajero de varias especies [véase "Rabbit Hemoglobin from Frog Eggs", por Charles Lane; SCIENTIFIC AMERICAN, agosto de 1976]. El ARN mensajero microinyectado en ovocitos es completamente funcional y muy estable. Los ovocitos sintetizan proteínas con gran eficiencia; hoy se utiliza ya extensamente como sistema de laboratorio para traducir ARN mensajero en proteínas. Una ampliación lógica de estos experimentos de inyección de ARN era investigar la capacidad de los ovocitos de *Xenopus* para realizar la etapa anterior en el proceso de expresión génica: la transcripción del ADN inyectado en ARN.

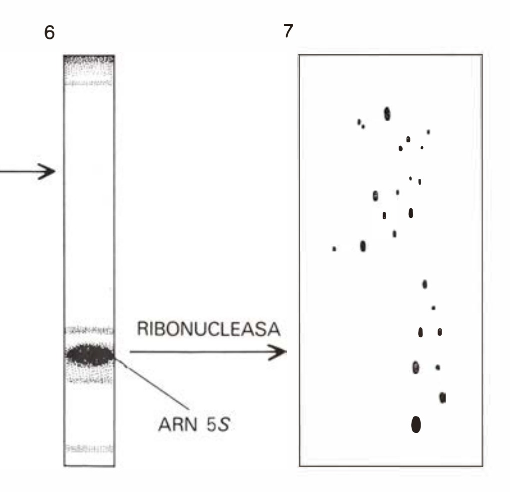
Los primeros resultados positivos llegaron cuando inyectamos ADN en el



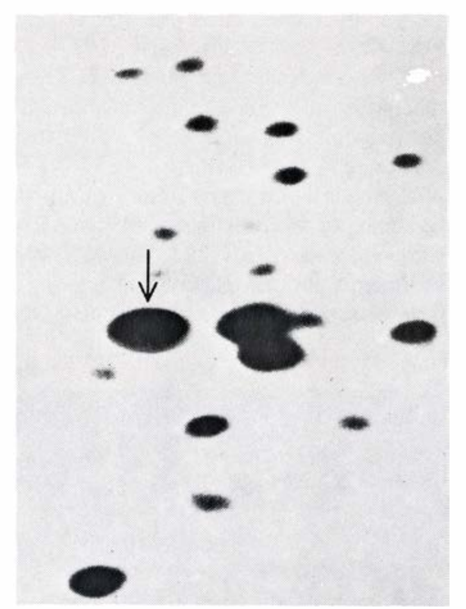
EXPERIMENTO de inyección de ADN: probó que los genes purificados se transcribían en ARN y éste maduraba correctamente en un ovocito. El ovocito era de *X. laevis* (*1a-b*); una rana genéticamente próxima, *X. borealis* (*2a*), proporcionó los glóbulos rojos (*2b*) de los que se extrajo el ADN que codifica para el ARN 5*S* (*2c*). Se inyectó el ADN en el ovocito (*3*) junto con un precursor de

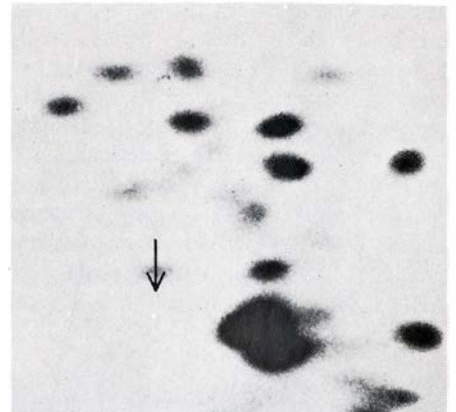
núcleo del ovocito, usando la misma técnica que nos había permitido anteriormente inyectar en él núcleos de células HeLa o de riñón. El núcleo del ovocito no es visible, pero tiene una localización constante y es muy grande (cuatro décimas de milímetro de diámetro). El ovocito consta de un "hemisferio animal" pigmentado y una mitad ("hemisferio vegetal") de color amarillento. El núcleo está situado siempre bajo el centro de la mitad pigmentada. Si dirigimos la micropipeta de inyección hacia esa región, con un poco de práctica puede penetrarse el núcleo en más del 50 por ciento de los intentos. Los ovocitos cuyo núcleo no se penetra no afectan al experimento, pues el ADN inyectado en el citoplasma no se transcribe. Para asegurarnos de que por lo menos algunos ovocitos habían sido inyectados correctamente valía más trabajar con grupos de 10 o más de tales células.

En un experimento normal cada ovocito recibe un alto número de copias del mismo gen (mil millones) junto con un nucleótido precursor del ARN, guanosín trifosfato marcado con fósforo radiactivo. Los ovocitos se cultivan algunas horas o días, durante los cuales el ADN inyectado se transcribe en ARN de forma continua, pudiendo llegar a representar el 80 por ciento del total de la síntesis de ARN del ovocito. En nuestros primeros experimentos, llevados a cabo en colaboración con Janet E. Mertz, quien ahora trabaja en el McArdle Cander Institute de Madison, Wisconsin, el ADN inyectado fue el del virus de los simios (SV40), un pequeño virus oncogénico. Pudimos demostrar que no sólo se transcribía el ADN vírico



ADN radiactivo (*puntos de color*). El ADN inyectado se transcribió (*4*) en ARN radiactivo (*líneas onduladas de color*), que se separó de las células (*5*). Por electroforesis (*6*) se vio que el 60 % del ARN radiactivo era del tamaño del ARN 5*S*. El enzima ribonucleasa *T1* rompió el ARN 5*S* en fragmentos cuya movilidad electroforética (*7*) concordaba con la del ARN 5*S* de *X. borealis*.





MICROINYECCION DE ADN del virus de los simios SV40 en ovocitos: provoca su transcripción en ARN mensajero y la traducción del ARN vírico en proteínas víricas. La electroforesis bidimensional en gel (*izquierda*) muestra una proteína de la cubierta externa del virus, la proteína vírica 1 (*flecha*); la proteína vírica no está presente en un gel control (*micrografía de la derecha*) que muestra proteínas sintetizadas por ovocitos en los que se inyectó una solución salina en vez del ADN del virus SV40.

en ARN, sino que también parte de este ARN mensajero se traducía, produciendo proteínas víricas. Esto significa que al menos algunas de las moléculas de ARN eran copias de genes víricos enteros, y que fueron correctamente elaboradas, trasladadas al citoplasma y utilizadas por la maquinaria sintetizadora de proteínas.

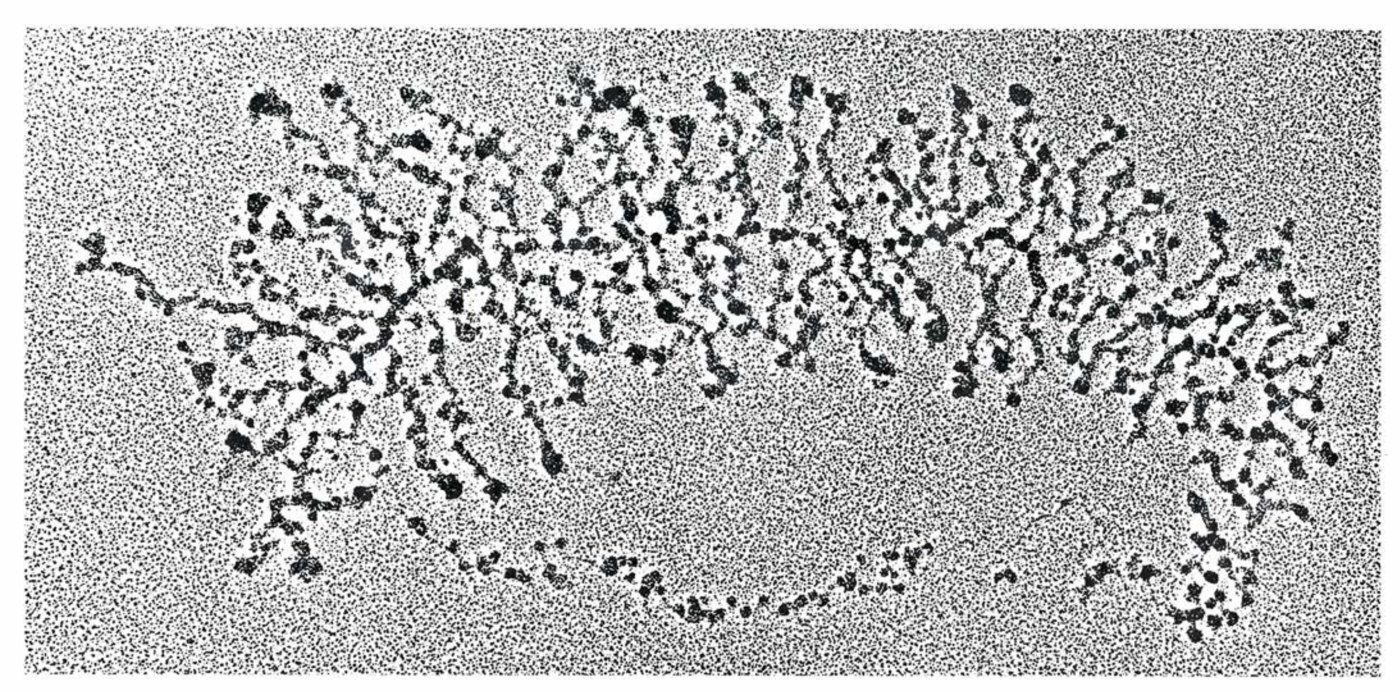
La minuciosa precisión en la transcripción del ADN microinyectado se demostró en experimentos, hechos en colaboración con Donald D. Braun, de la Carnegie Institution de Washington, en los que los genes que codifican para el ARN ribosómico 5*S* de la rana *Xenopus borealis* se inyectaron en ovocitos de *X. laevis*. El ARN 5*S* (llamado así porque sedimenta a una velocidad de cinco unidades Svedberg al ser centrifugado en un gradiente de sacarosa) es un componente de los ribosomas, y en la rana está presente en muchas copias (alrededor de 20.000 por célula). Los ovocitos de *X. Laevis* inyectados con ADN 5S purificado sintetizaron grandes cantidades de ARN del mismo tamaño y composición de nucleótidos que el ARN 5S de *X. borealis*. La ARN polimerasa (el enzima que sintetiza ARN) del ovocito pudo reconocer las señales de iniciación y terminación que definen el segmento de ADN que ha de ser copiado.

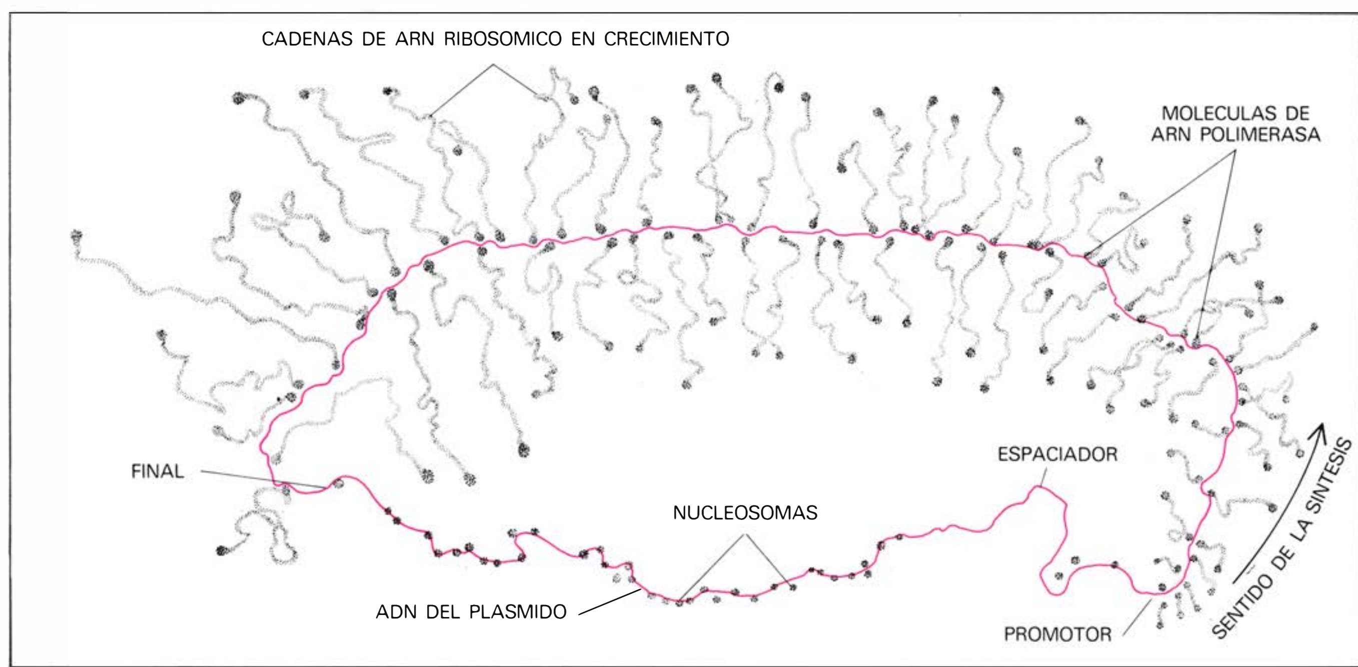
La selectividad de la transcripción quedó también demostrada por la elección del tipo de ARN polimerasa utilizada por el ovocito. Las células eucariotas tienen tres ARN polimerasas diferentes para copiar el ADN en ARN. El tipo I transcribe los genes para los ARN ribosómicos de mayor tamaño (18*S* y 28*S*); el tipo II transcribe los genes que codifican para proteínas, y el tipo III transcribe los genes para el ARN 5*S* y el ARN de transferencia. Los tres tipos de ARN polimerasa pueden distinguirse por su diferente sensibilidad a la toxina α-amanitina que se obtiene de extractos de hongos. (Su efecto inhibidor sobre las ARN polimerasas es de importancia médica, pues la ingestión de *Amanita phalloides*, el hongo que la produce, es la causa más frecuente de envenenamiento humano por hongos no comestibles.) La ARN polimerasa II es inhibida por concentraciones muy pequeñas de α-amanitina, la polimerasa III sólo por altos niveles y la polimerasa I no es afectada por la toxina. El ADN del SV40 microinyectado en ovocitos es copiado por la polimerasa II, mientras que el gen para el ARN 5*S* se transcribe por la polimerasa III, aun cuando los dos tipos de ADN se inyecten juntos en el mismo ovocito.

Una ventaja importante de los experimentos de inyección de genes es que proporcionan información sobre los productos génicos iniciales. Una forma de observar el producto inicial es examinar el ARN inmediatamente después de suministrar la marca radiactiva, antes de que el nuevo ARN haya madurado, como en el caso del ARN 5*S* ya indicado. Otra forma consiste en visualizar

las moléculas de ARN nacientes con el microscopio electrónico mientras se están sintetizando. Oscar L. Miller, de la Universidad de Virginia, inventó una ingeniosa técnica en la que núcleos aislados se rompen suavemente y su material cromosómico se centrifuga directamente sobre una preparación para el microscopio electrónico, de suerte que los genes que se están transcribiendo quedan esparcidos junto con las moléculas de ARN polimerasa y cadenas de ARN en crecimiento [véase "The Visualization of Genes in Action", O. L. Miller Jr., SCIENTIFIC AMERICAN, marzo, 1973].

En colaboración con Michael F. Trendelenburg aplicamos el método de Miller a ovocitos en los que se había inyectado el gen que codifica para el ARN 40*S*, una molécula precursora que posteriormente se transforma en los ARN ribosómico de 18*S* y 28*S*. El ADN 40*S* se insertó en un plásmido bacteriano (una pequeña molécula circular de ADN bacteriano extracromosómico) por medio de técnicas de ADN recombinante. Utilizando el plásmido como vector, el ADN 40*S* fue clonado en bacterias y se inyectó en los ovocitos gran cantidad de copias. Las microfotografías electrónicas mostraron que el gen inyectado era copiado con gran precisión por las moléculas de ARN polimerasa del ovocito, estando aún incorporado al plásmido. Este método permitió obtener datos sobre los lugares de iniciación y termina-





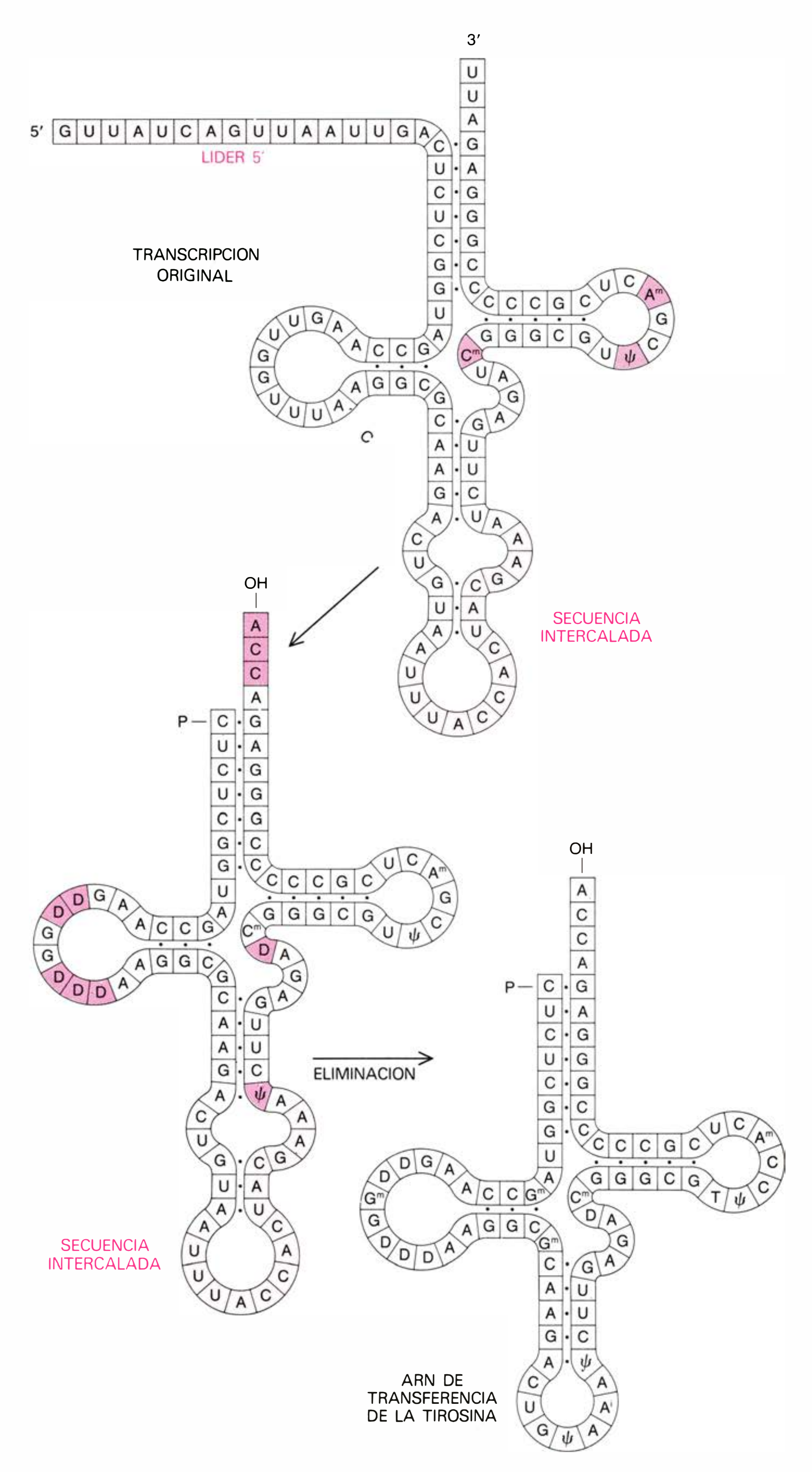
GEN DEL ARN RIBOSOMICO en acción, según se muestra en la microfotografía electrónica superior, obtenida por Michael F. Trendelenburg en el laboratorio de los autores. El ADN que codifica para una molécula precursora del ARN ribosómico 40*S* se insertó en un plásmido (una molécula circular de ADN bacteriano) y se cultivó por el proceso de clonación en bacterias. Se inyectó entonces en un ovocito gran número de plásmidos que contenían el gen. El gen (*abajo, en color*) se transcribía en ARN. Las moléculas de ARN polimerasa, que se encuentran en la base del filamento de ARN en crecimiento, se desplazaban a lo largo del gen a partir del promotor, o punto de iniciación. El ADN del plásmido no se transcribía y se aprecia tachonado de nucleosomas (complejos de ADN y proteína de los cromosomas eucariotas pero no del ADN bacteriano del plásmido). Los nucleosomas se formaron por interacción entre el plásmido y las proteínas del ovocito. Una región "espaciadora" libre de nucleosomas precede al gen.

ción, la densidad de polimerasas y otros pormenores de la transcripción génica, información que no puede recabarse fácilmente por otros métodos, sobre todo en el caso de los genes cuyo número de copias por células es pequeño.

En el caso del ARN 5*S*, el producto transcrito inicialmente es ya el ARN que se utilizará más tarde. Pero en la mayoría de los casos, no obstante, el ARN inicial se somete en la célula a varias etapas de transformación antes de convertirse en el producto final: los segmentos extra de ARN son eliminados y algunos nucleótidos, metilados o modificados de alguna otra forma. Los ovocitos microinyectados han resultado ser un sistema muy eficaz para el estudio de la maduración del ARN. Un tipo de ARN que sufre una considerable cantidad de transformaciones es el ARN de transferencia. Stuart G. Clarkson y Max L. Birnstiel, de la Universidad de Zurich, habían demostrado que los genes de ARN de transferencia se transcriben con gran eficiencia al ser inyectados en ovocitos.

Estimulados por estos hallazgos, decidimos examinar con detalle el gen que codifica para el ARN de transferencia que actúa como adaptador del aminoácido tirosina en la levadura del pan (*Saccharomyces cerevisiae)*. Este gen, que había sido clonado en un plásmido por Maynard V. Olson, de la Universidad de Washington, encerraba particular interés porque contenía un segmento de 14 nucleótidos insertado en medio del gen que no está presente en el ARN final. La existencia de estas "secuencias intercaladas" no codificantes en los genes fue una gran sorpresa para los biólogos moleculares cuando se descubrieron en 1977 al clonar varios genes eucariotas. Desde entonces se han hallado estas secuencias en una gran variedad de genes eucariotas que codifican proteínas, ARN ribosómico y ARN de transferencia, así como en genes víricos. Las secuencias intercaladas son transcritas a un ARN precursor más largo que el producto final; para producir un ARN funcional (como por ejemplo el ARN de transferencia de la tirosina) estas secuencias internas deben cortarse (eliminarse) y la molécula religarse de nuevo, proceso que en inglés recibe el nombre de "splicing".

Al examinar los primeros productos de la transcripción sintetizados por los genes del ARN de transferencia de la levadura inyectados en ovocitos, encontramos que no sólo contenía la secuencia intercalada de 14 nucleótidos sino también una secuencia "líder" de nu-



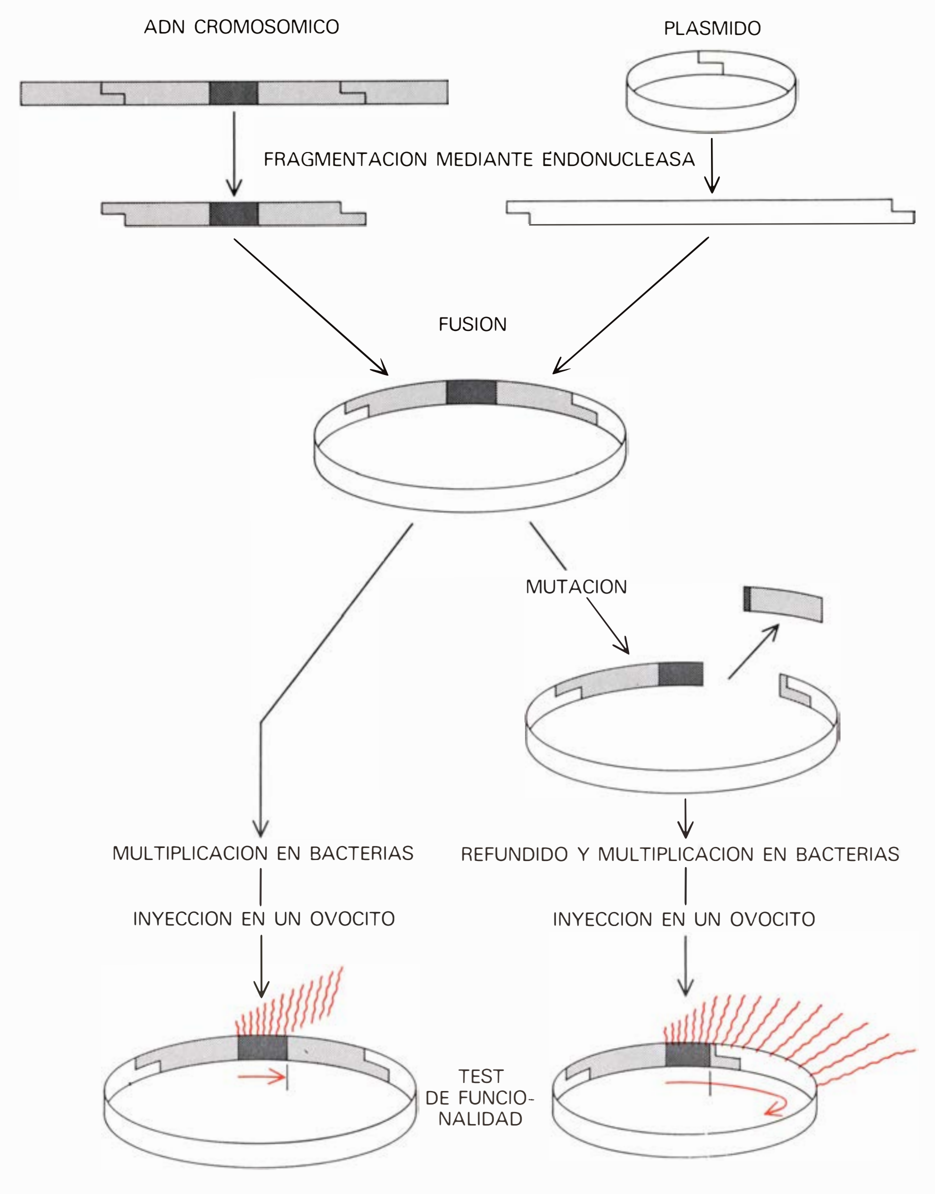
ARN DE TRANSFERENCIA, que madura correctamente cuando el gen de la levadura que codifica para el ARN de transferencia de la tirosina se inyecta en un ovocito de rana. El producto de la transcripción temprana (*arriba*) resultó contener una secuencia "líder" en el extremo 5' y otra, de dos nucleótidos, en el 3', así como una secuencia intercalada de 14 nucleótidos (*color claro*). En este estadio, la molécula tenía tres nucleótidos no usuales (*color oscuro*) además de los cuatro nucleótidos normales *A, G, U* y *C:* dos nucleótidos metilados (*m*) y un ácido pseudouridínico. Durante la maduración se eliminaba el líder y se modificaba el extremo 3' mediante la adición de los nucleótidos *CCA* (*centro*). La molécula constaba también de otras bases no usuales como el ácido dihidrouridínico (*D*). Según parecía, la presencia o ausencia de la secuencia líder afectaba al orden de corrección de determinadas modificaciones de los nucleótidos. La secuencia intercalada se eliminaba de la cadena y ésta se unía de nuevo, resultando consiguientemente una molécula funcional de ARN de transferencia de la tirosina (*abajo*).

cleótidos adicionales que precedía al propio ARN de transferencia. Este segmento líder había pasado desapercibido hasta entonces en experimentos efectuados con células de levadura; en nuestro caso se observó por qué el ovocito produce una gran cantidad de ARN marcado radiactivamente, lo que permite examinar los productos iniciales antes de que maduren. Esto demuestra las ventajas de estudiar la síntesis de ARN en tiempos cortos.

Una posible función de esta secuencia líder se evidenció cuando examinamos el orden en que aparecían las modificaciones en los nucleótidos. Ciertos nucleótidos ya habían sido modificados en el precursor cuando éste aún contenía el líder, pero otras modificaciones no se manifestaban en dicha etapa y aparecían sólo después de ser eliminada la secuencia líder. En otras palabras, el ARN precursor con el segmento líder era el sustrato de ciertos enzimas que modificaban las bases de ARN, y el ARN que carecía de secuencia líder en el substrato de otros enzimas modificadores. La secuencia líder aparentemente introducía una ordenación temporal en el complicado proceso de maduración de un ARN de transferencia.

La capacidad de un ovocito de rana de escindir correctamente la secuencia intercalada en un ARN de levadura y luego refundir la molécula sugiere que los elementos del splicing se han conservado durante un largo período de la historia de la evolución. Clarkson, que está ahora en la Universidad de Ginebra, ha analizado recientemente el gen para el ARN de transferencia de la tirosina en el propio *Xenopus laevis*. En las ranas, este gen contiene también una secuencia intercalada, pero tal secuencia es muy diferente de la del gen de la levadura. Ello sugiere que los enzimas que efectúan el splicing no reconocen en sí la secuencia intercalada, sino que probablemente reconocen la parte de la molécula que eventualmente va a formar parte del ARN de transferencia maduro, cuya forma "en trébol" tiende a conservarse en todas las especies, y eliminan los segmentos sobrantes de ARN. Es interesante hacer notar que se hayan podido descubrir detalles tan íntimos del mecanismo del splicing sin necesidad de purificar los enzimas involucrados.

El ovocito puede también eliminar las secuencias intercaladas en los ARN mensajeros transcritos del ADN del SV40. Como indicamos anteriormente, los ovocitos en los que se ha inyectado ADN del SV40 sintetizan las proteínas de la cápside (cubierta del virus). Duri Rungger, de la Universidad de Ginebra, ha demostrado que los antígenos tumorales codificados por este virus también se sintetizan en los ovocitos. La maduración del ARN mensajero del SV40 requiere la eliminación de las secuencias intercaladas para que se sinteticen luego las proteínas correctas. Una conclusión general que deriva de estos y otros experimentos de maduración de ARN es que un determinado tipo celular puede efectuar el splicing del ARN de genes que no son normalmente activos en este tipo celular o en esa especie. Esta aparente falta de especificidad sugiere que no es el mecanismo del splicing lo que puede explicar por qué se privilegia la expresión de ciertos genes en células diferenciadas.



EXPERIMENTOS DE CLONADO Y MICROINYECCION. Ambos pueden combinarse en un nuevo tipo de ensayo genético. El ADN cromosómico que contiene un gen en estudio se recombina con un plásmido bacteriano por medio de técnicas de ADN recombinante: se fragmenta el ADN mediante una endonucleasa (un enzima de restricción) que provoca la aparición de "terminaciones cohesivas", de suerte que el gen pueda insertarse en el plásmido. En algunos plásmidos recombinantes se provocan mutaciones, eliminando una cierta secuencia de nucleótidos al final del gen en estudio; el alcance exacto de la delección puede determinarse mediante técnicas de secuenciación de nucleótidos. Los plásmidos son clonados en bacterias a fin de obtener una gran cantidad de copias del gen original (*izquierda*) y del gen mutado (*derecha*), que luego se inyectan en ovocitos para probar su funcionalidad. En este caso, el gen original se transcribe en moléculas de ARN (*en color*) del tamaño adecuado. En el gen mutado la transcripción prosigue más allá de su final, continuando en el ADN del plásmido. La delección debe haber eliminado quizá la señal de terminación que había de ser reconocida por la ARN polimerasa.

La combinación del clonado de genes en bacterias con su microinyección en ovocitos posibilita un nuevo tipo de análisis genético. En su forma habitual, un experimento genético comienza con la observación de individuos mutantes, que en organismos eucariotas suelen reconocerse por alguna anormalidad morfológica. Por ejemplo, la época clásica de

la genética comenzó en 1910 cuando Thomas Hunt Morgan encontró una mosca de ojos blancos en una población de moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*) que normalmente tienen ojos rojos. Reuniendo individuos mutantes y haciendo cruzamientos se puede determinar dónde está localizado dicho gen en el cromosoma, y eventualmente identificar la naturaleza bioquímica de la alteración.

Mediante el empleo de las actuales técnicas genéticas de análisis *in vitro* pueden introducirse las mutaciones en genes eucariotas clonados en bacterias. Por ejemplo, un cierto número de nucleótidos pueden ser eliminados tratando el gen con endonucleasas de restricción, que son enzimas que cortan el ADN en sitios muy bien definidos; o puede introducirse un determinado cambio en un solo nucleótido utilizando agentes mutágenos químicos. La mutación puede caracterizarse luego utilizando los nuevos métodos de determinación de la secuencia del ADN. Se puede entonces evaluar el efecto biológico de la mutación inyectando el ADN en un ovocito de rana y observando su función. Puede determinarse por ejemplo, qué región del ADN contiene el promotor (la señal de iniciación de la ARN polimerasa), o si se requiere cierto nucleótido de un ARN precursor para el correcto splicing o para otras etapas de la maduración.

Este nuevo tipo de investigación genética, en la que los genes purificados son químicamente mutados de forma precisa y posteriormente analizada su actividad biológica se está ahora extendiendo a muchos laboratorios del mundo. A partir del descubrimiento del sistema de inyección de ADN, se han desarrollado otros métodos para analizar la actividad biológica de fragmentos de ADN clonado. Por ejemplo, utilizando núcleos aislados, un sistema libre de células puede transcribir ADN 5*S*. Por otro lado, se ha visto que insertando fragmentos de ADN eucariótico en el virus SV40 e infectando con el virus recombinante células susceptibles, el ADN clonado se expresa durante la infección vírica. Aunque estos estudios están aún en sus comienzos, ya resulta claro que la genética *in vitro* va a desempeñar un papel importante en el futuro de la biología molecular.

Ahora podemos retornar a nuestro punto de partida y preguntarnos por la relación entre esta nueva y compleja genética molecular y el desarrollo de una célula huevo. Los trasplantes nucleares descritos al comienzo mostraron que los ovocitos contenían sustancias que controlaban la actividad de los genes y podían reprogramar los núcleos inyectados. Estas sustancias podrían ser importantes en el establecimiento de las diferencias iniciales entre células de distintos tipos. Para lograr una diferenciación sólo sería necesario que las moléculas que controlan los genes se distribuyeran de forma desigual entre las células embrionarias. Esta idea no es nueva. En 1934 Morgan escribió: "El protoplasma de distintas partes del embrión es de algún modo diferente. Las divergencias iniciales en la estructura protoplásmica podrían afectar a la actividad de los genes. Los genes a su vez afectarían al protoplasma, que daría comienzo a una nueva serie de reacciones recíprocas. De esta forma podemos imaginarnos el desarrollo y diferenciación de las distintas regiones del embrión".

Creemos que para progresar en el análisis del desarrollo será necesario aislas estas moléculas que controlan a los genes, y comprender, en términos moleculares precisos, cómo regulan la actividad génica. Son varias las maneras en que la microinyección en ovocitos puede contribuir a este esfuerzo. En el futuro inmediato, las regiones importantes del ADN (señales de iniciación y de paro) podrán ser delimitadas por los procedimientos ya descritos de mutagénesis e inyección. Una vez alcanzada esta etapa, el paso siguiente podría ser la inyección en ovocitos de genes que son activados y desactivados durante el desarrollo. Su posterior recuperación permitiría identificar las sustancias reguladoras que hubiesen quedado unidas a ellos. También podría suceder que el ovocito no tuviese suficientes moléculas reguladoras para activar o bloquear todos los genes inyectados. En este caso, las sustancias podrían aislarse a partir de células donde se encontraran en abundancia e inyectarse en ovocitos junto con los genes purificados. El ovocito actuaría entonces de sistema de identificación de moléculas cromosómicas que activan o reprimen determinados genes.

Estas sugerencias miran hacia el futuro y, por tanto, son necesariamente especulativas. Hasta el presente, la importancia primordial de la microinyección de genes en ovocitos estriba en que supone el primer sistema experimental en donde genes clonados se expresan con precisión y abundancia. En ciertas ocasiones una célula viva parece poder manejar moléculas purificadas con más eficacia y exactitud de lo que nos permite actualmente el tubo de ensayo.

Ciencia y sociedad

Nobel de química

El premio Nobel de química, aparte del sustancial estipendio a él asociado (190.000 dólares; unos doce millones de pesetas), representa un máximo exponente de la investigación científica, a pesar de que, para el público en general, las cuestiones que entraña no suelen ser claramente perceptibles. Algunos Nobel se conceden poco después de realizarse los descubrimientos, pero en otros casos la importancia de los hallazgos se evidencia sólo al cabo de años de laborioso desarrollo. Este es precisamente el caso de los galardonados en 1979. En efecto, los descubrimientos de los profesores H. C. Brown y G. Wittig datan de hace cerca de un cuarto de siglo. Por ello, en un mundo tan cambiante como el actual, la creatividad y la innovación que se premian no reflejan necesariamente el estado de la química de hogaño sino, simple y principalmente, el mérito que concurre en unos excepcionales hombres de ciencia.

Y con ello sale a colación la siguiente cuestión: ¿Cómo se encuentra la ciencia hoy día? A causa de la emersión de filosofías, movimientos y actitudes opuestas al progreso a través del método científico, aderezados con frecuentes toques de un igualitarismo pseudodemocrático, que podríamos llamar "procustrismo" –polo antagónico de la meritocracia– que pretende reducir los dotados para la ciencia a un estado de mediocridad, el panorama no es halagüeño.

Por otro lado, también impide el progreso de la ciencia la avasalladora burocratización de la investigación ejercida por un poder centrado esencialmente sobre la instrumentación de la actividad científica, que tiende no sólo a barrer los científicos realmente competentes y fructíferos sino, además, las mentes más prometedoras. En efecto, la confusión –especialmente en los países de menor tradición científica– alcanza un dramatismo inaudito. Por ejemplo, en cuestión de materias primas, de energía y del consumismo se manipula a la ciencia como si fuera un mecanismo automático o por el contrario, la lámpara de Aladino, lo que demuestra el grado de ignorancia existente en cuanto a la ciencia y lo que ésta representa.

Afortunadamente, en algunos países que, por causas diversas, han resultado ser relativamente inmunes a las fuerzas adversas apuntadas anteriormente, se está volviendo gradualmente a la investigación básica, después de haberse puesto de manifiesto la gran dificultad tecnológica de laborar sobre unas bases científicas más o menos añejas que han rendido ya sus frutos inmediatos. Los premios Nobel científicos, con su oportuno énfasis en la ciencia, contribuyen asimismo meritoria y sustancialmente a enderezar algunos importantes senderos por los que el progreso de la humanidad discurre. Desde estas páginas, *Investigación y Ciencia* y el autor (Manuel Ballester) desean hacer llegar un cordial y emocionado saludo a los profesores H. C. Brown y G. Wittig que comparten el premio Nobel 1979.

Conocí al profesor Herbert C. Brown en el XIII Congreso de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) que se celebró en Zurich en 1955. Yo era entonces un joven investigador que presentaba una modesta comunicación científica en su primer congreso internacional, en el que recuerdo coincidieron mis dos maestros, los profesores José Pascual Vila, de la Universidad de Barcelona, y Paul D. Bartlett, de la Universidad de Harvard. Hacía poco que yo había iniciado un programa de investigación acerca del apiñamiento de átomos voluminosos en moléculas orgánicas imaginarias, al parecer causante de que éstas no pudieran existir. Brown era un reputado químico orgánico que había desarrollado ya extensamente unos importantes estudios sobre una cuestión afín, el llamado "impedimento estéreo", que entonces era considerado despectivamente como el "último refugio de los químicos desconcertados" para explicar fenómenos insólitos o, simplemente, sus fracasos en síntesis orgánica. Armándome de valor le abordé, preguntándole sobre mis observaciones. Pero en vez de contestar a mis preguntas decidió darme primero, con gran cordialidad, una inolvidable lección acerca del empleo adecuado de ciertos términos químicos, como "asistencia", "impedimento", "aceleración" y "retardación" estéreas, cuyas definiciones estaban en mi mente (y en la de otros muchos investigadores) algo confusas.

He recurrido al profesor Brown en alguna otra ocasión, siendo para mí un honor y una satisfacción el proclamar que tales contactos, así como el estudio profundo de sus trabajos, conformaron decisivamente nuestras investigaciones conducentes a un auténtico desarrollo de la química percloroorgánica [véase "La química percloroorgánica", por M. Ballester, INVESTIGACION Y CIENCIA, diciembre, 1976] en el Instituto de Química Orgánica Aplicada en Barcelona.

El profesor Herbert Charles Brown nació en Londres en 1912. Dos años más tarde emigró a los Estados Unidos con su familia, que se estableció en Chicago. El padre murió cuando Herb tenía 14 años, por lo que tuvo que renunciar temporalmente a la escuela para dedicarse a sostener a su madre y sus dos hermanas. Después de muchas vicisitudes, en 1933 consiguió matricularse en el "Crane Junior College" de Chicago, naciendo allí en él sus dos grandes amores: la química y Sarah Baylen, su compañera de clase y esposa de siempre. Herb ha tenido en Sarah, en todo momento, una inefable ayuda, unas veces crucial y en otras, no manifestando su posible desacuerdo con las osadas decisiones de Herb que podían afectar espectacularmente la situación familiar. Fue precisamente el regalo de Sarah a Herb en el día de la graduación de éste, concretamente el libro de Stock ("Hydrides of Boron and Silicon", Cornell, 1933), un factor que orientó en gran medida las investigaciones a las cuales se debe su premio Nobel.

H. C. Brown se graduó en 1936 por la Universidad de Chicago (B. S.) y a continuación, por consejo de Julius Stieglitz y bajo la dirección de H. I. Schlesinger, realizó sus tesis doctoral sobre la reacción del diborano con compuestos carbonílicos, recibiendo el grado de doctor (Ph. D.) en 1938 por la misma universidad. Como quiera que había contraído ya matrimonio con Sarah (1937) y la situación universitaria en los Estados Unidos era francamente adversa, intentó sin éxito emplearse en la industria. Afortunadamente, M. S. Kharash, reputado investigador de la Universidad de Chicago, le ofreció una beca postdoctoral, que le permitió estudiar la aplicación del cloruro de sulfurilo en química orgánica. Más adelante, en 1939, Schlesinger le ofreció un puesto de ayudante de investigación, centrando entonces su labor en la síntesis del borohidruro de litio.

Junto con Schlesinger, investigó la

síntesis de derivados volátiles del uranio para la separación de isótopos, en sustitución del hexafluoruro. Posteriormente, pasó a la Universidad de Wayne (1943), siendo nombrado "associate professor" (1946), y luego a la Universidad de Purdue (1947).

Una constante en la vida científica del profesor Brown ha sido su denodada lucha por eliminar clases y otras cargas académicas que interferían gravemente con su independencia y la eficacia de sus investigaciones. Sus aspiraciones se vieron colmadas en 1960 al ser nombrado "profesor de investigación" de la Universidad de Purdue (Wetherill Research Professor), puesto que actualmente sigue desempeñando.

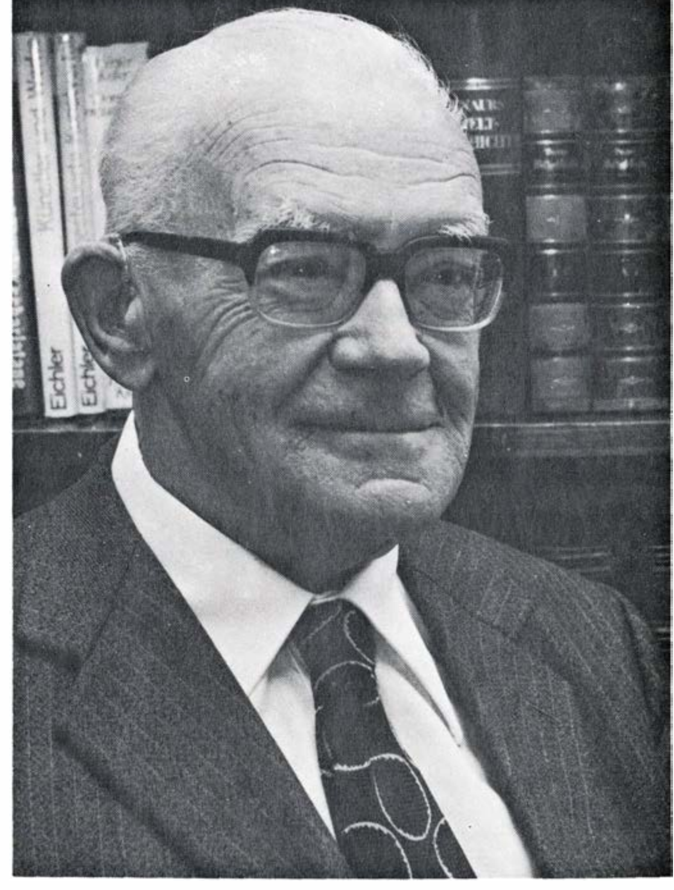
Los trabajos del profesor Brown sobre "efectos estéreos" –es decir, los efectos de la voluminosidad de los átomos en las moléculas orgánicas– fueron realizados en la Universidad de Chicago. Los resultados alcanzados demostraron la verdadera importancia de tales efectos, introduciendo Brown tres nuevos conceptos: la "tensión frontal o F" (*Front Strain*), la "tensión trasera o B" (*Back Strain*) y la "tensión interna o I" (*Internal Strain*). Las investigaciones realizadas por Brown sobre la sustitución aromática electrófila demostraron la aplicabilidad de la famosa ecuación de Hammett a tal proceso, definiendo dos nuevos parámetros: las llamadas "constantes σ^+ y ρ^+ de Brown" para procesos que implican iones carbonio.

Uno de los capítulos más interesantes de la vida científica del profesor Brown comprende el gran debate entre los partidarios de los iones carbonio "clásicos" y "no clásicos", que llegó a concretarse esencialmente entre él y el profesor Saul Winstein. Cerca de un centenar de las publicaciones del profesor Brown versan efectivamente sobre tal cuestión, que ha aparecido condensada recientemente en un interesantísimo libro ("The Nonclassical Ion Problem", Plenum 1977). A la valentía y tenacidad desplegadas por el profesor Brown, combatiendo prácticamente en solitario la numerosa legión de los partidarios de los "iones no clásicos" –calificados por algunos como "los extravagantes adictos a las líneas de puntos"–, se debe que en la consideración de tales especies, la interpretación mecanística en química orgánica "no se haya pasado". Como decía el profesor Pascual Vila, "el pintar es como el querer", y hace unos veinte años existían arrolladoras presiones que pretendían convertir a los químicos orgánicos en pintores de puntos. Como ha dicho J. H. Brewster, Brown actuó como aquel muchacho del cuento que se atrevió a decir: "¡Pero si el Rey no lleva vestido alguno!..."

Las investigaciones más importantes desarrolladas por el profesor Brown son sin duda las realizadas dentro del campo de los "organoboranos", particularmente los hidruros de boro y el diborano, que han tenido un impacto revolucionario en la química orgánica de síntesis. Los compuestos de este nuevo dominio de la química orgánica contienen hidrógeno, carbono y boro. Brown suele bromear sobre tal composición diciendo más o menos: "mis padres fueron muy previsores al darme un nombre cuyas iniciales son precisamente H. C. B."

En fases relativamente recientes de las investigaciones de Brown sobre la química orgánica del boro colaboró su hijo único Charles, –actualmente prestigioso químico de la empresa IBM– de quien Herb me ha hablado en alguna ocasión con emocionado orgullo. Sin embargo, cuando niño, Charlie aborrecía la química, la gran culpable de que no pudiera disfrutar de la compañía y atención de su padre durante largos períodos.





Los profesores H. C. Brown **(izquierda)** *y G. Wittig* **(derecha)** *galardonados con el premio Nobel de química*

En reconocimiento de su excepcional creatividad y de sus trascendentales descubrimientos, el profesor Brown ha recibido multitud de honores y distinciones. Entre ellas, menciono sus titulos de académico de la "National Academy of Sciences" (1957) y de la "American Academy of Arts and Sciences" (1966), Doctor "Honoris Causa" por la Universidad de Chicago (1968), "Honorary Fellow" de "The Chemical Society", miembro extranjero de la "Indian National Academy of Sciences" (1978), medalla "Nichols" (1959), premio de la "American Chemical Society" para la Investigación Creativa (1960), medalla "Linus Pauling" (1968), "Medal Science" (1969), medalla "Roger Adams" (1971), medalla "Charles Frederick Chandler" (1973), premio "Madison Marshall" (1975), premio al Logro Científico "CCNY" (1976), premio "Allied" (1978), medalla "Ingold Memorial" (1978) y medalla "Elliot Cresson" (1978). Sin embargo, posiblemente lo más impresionante del profesor Brown es su gran personalidad, rebosante de bondad y modestia, virtudes que le han granjeado el afecto de sus colegas, amigos, estudiantes y de cuantos hemos tenido la suerte de conocerle personalmente.

Hace un cuarto de siglo, la ciencia recibió un notable impulso con los resultados de las investigaciones sobre química orgánica del fósforo, realizadas por el profesor Georg Wittig y sus colaboradores. A tales trabajos se debe en parte el premio Nobel que, juntamente con el profesor H. C. Brown, le ha sido concedido. En ambos químicos concurre una circunstancia: son especialistas de una química orgánica de heteroelemento (fósforo y boro, respectivamente).

Mi maestro, el profesor José Pascual Vila, fallecido recientemente, hubiera podido escribir con mucha mayor autoridad y conocimiento que yo lo hago ahora sobre la personalidad y la labor investigadora del profesor Wittig. Me consta que eran amigos de muchos años y solían coincidir en importantes reuniones internacionales. Los contactos que con el profesor Wittig yo he tenido han sido exclusivamente epistolares. Durante la década que acabamos de dejar atrás, hemos sostenido, sin embargo, cierto intercambio de información científica que ha enriquecido los programas de nuestro Instituto de Química Orgánica Aplicada del CSIC en Barcelona. El profesor Wittig se ha interesado asimismo por el desarrollo llevado a cabo por nosotros de otra química orgánica de heteroelemento: la química orgánica del cloro (*Investigación y Ciencia,* diciembre, 1976) particularmente el progreso dentro del campo de los "radicales libres inertes" (M. Ballester et al.: *J. Am. Chem. Soc.,* 93, 2215, 1971).

El profesor Georg Friedrich Karl Wittig nación en Berlín en 1897. Inició el estudio de la química en 1916 en la Universidad de Tübingen, pero desgraciadamente tuvo que interrumpir sus estudios a causa de la primera guerra mundial. Terminada ésta, trabajó sobre química orgánica con Karl von Auwers, reputado investigador. Investigó asimismo, bajo la dirección de otro gran químico, el profesor M. Meerwein, en el Instituto de Química de la Universidad de Marwing, alcanzando en 1925 el grado de doctor (Dr. Phil.). En 1932 pasó al Instituto Tecnológico de Braunschweig, y en 1937, a la Universidad de Freiburg como profesor ordinario y director del Instituto de Química de la Universidad de Tübingen y, en 1956, director del Instituto de Química de la Universidad de Heidelberg. En 1967 se retiró de la dirección activa de ese centro.

Las primeras investigaciones del profesor Wittig se centraron en la química de las γ-pironas. Luego, pasó al estudio de los radicales libres estables. Estas especies pueden resultar de la ruptura de la unión química o enlace entre dos átomos de carbono de una molécula orgánica.

$$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}- \longrightarrow -\overset{|}{\underset{|}{C}}\bullet + \bullet\overset{|}{\underset{|}{C}}-$$

Compuesto etánico — Radicales libres

Wittig logró facilitar este proceso de ruptura –llamado "disociación homolítica"– introduciendo de forma ingeniosa una tensión intramolecular (tensión de anillo), representada esquemáticamente en la ilustración superior de esta página. (Análogos resultados se han logrado en nuestro instituto muchos años después, introduciendo el fenómeno de repulsión entre átomos constituyentes de moléculas.)

Intentando sintetizar el birradical de fórmula

$$(C_6H_5)_2\dot{C}C_6H_4CH = CHC_6H_4\dot{C}(C_6H_5)_2$$

obtuvo en cambio el compuesto no radicalario de la misma composición, conocido por el nombre de hidrocarburo de Wittig. Tal estructura birradicalaria ha sido lograda recientemente por nosotros. (M. Ballester et al.: "Polychloroaromatic Compounds"; ed. H. Suschitzky, Plenum Press, 1974; pág. 157).

En la síntesis de aquel hidrocarburo, Wittig empleó el compuesto llamado "fenil-litio", reactivo que desde entonces le ha permitido el descubrimiento de multitud de nuevas reacciones de gran importancia en síntesis orgánica, especialmente de productos farmacéuticos, y nuevos tipos de compuestos. Por ello, al fenil-litio suele llamarlo "mi varita de zahorí" o "varita mágica" (*Wünschelrute*).

Varias son las reacciones químicas que llevan el nombre de nuestro laureado: la transposición de Wittig, que convierte éteres en carbinoles, la síntesis fenantrénica de Wittig, que transforma bifenilos en fenantrenos, el "intercambio litio-halógeno de Wittig", y la célebre reacción de Wittig, llamada también carbonilolefinación, que convierte los compuestos carbonílicos (aldehídos o cetonas) en etilenos.

Intentado preparar derivados orgánicos del nitrógeno pentavalente, Wittig encontró casualmente un nuevo tipo de compuestos, de fórmula general

$$\ominus\,\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{\oplus}{M}\begin{smallmatrix}/\\-\\\backslash\end{smallmatrix}$$

a

$$-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}- \longrightarrow -\overset{\bullet}{C}\sim\sim\sim\overset{\bullet}{C}-$$

Anillo tenso — Birradical no tenso

b

$$\overset{|}{\underset{|}{C}}=O+\ominus\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{\oplus}{P}\begin{smallmatrix}/\\-\\\backslash\end{smallmatrix} \longrightarrow \overset{|}{\underset{|}{C}}=\overset{|}{\underset{|}{C}}+O=\overset{|}{\underset{|}{P}}-$$

Carbonilo — Compuesto Wittig — Etileno — Oxido de fosfina

Witting facilitó el proceso de disociación hemolítica introduciendo una tensión intramolecular **(a).** *Abajo* **(b)** *aparece la reacción de Wittig también llamada de carbonilolefinación*

que denominó "iluro" (en alemán e inglés, "ylid"), en virtud de existir entre dos átomos (en este caso, entre un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono) un enlace o unión homopolar ("l") y otro heteropolar o iónico ("uro"). Este resultado fue extendido a otros elementos químicos, como el fósforo (compuesto de Wittig) y el azufre. Una de las aplicaciones más importantes de estos compuestos es precisamente la carbonilolefinación considerada anteriormente. En efecto, el compuesto de Wittig es un iluro.

Paralelamente con J. D. Roberts —aunque independientemente— exploró durante los años cincuenta los aspectos sintéticos y mecanísticos de unos nuevos compuestos químicos de gran reactividad: los bencinos. Una simpática coincidencia, apuntada por esos dos investigadores, es que ambos están no sólo relacionados a través de tales bencinos, sino además, según parece, emparentados, según sugiere el apellido de sus madres: Martha (Wittig) y Flora (Roberts) Dombrowski.

Otras especies químicas de gran reactividad a las que Wittig ha contribuido a elucidar son los carbenos, compuestos de carbono divalente, como el metileno, CH_2.

A lo largo de su brillante y dilatada carrera, el profesor Wittig ha recibido numerosas distinciones que culminan ahora con el premio Nobel de química. Entre ellas, cuenta con la medalla "von Baeyer" (1953), el premio "Dannie-Heineman" de la Academia de Ciencias de Gottingen (1965) y el premio "Otto-Hahn" de Química y Física (1967). Es miembro de la Academia de Heidelberg, de la Academia de Ciencias Bávara, de la "Leopoldina Halle", de la Sociedad de Química Helvética, de la Academia de Ciencias de Nueva York, de la Sociedad Química del Perú y de la Academia de Francia, siendo "Honorary Fellow" de "The Chemical Society".

Quienes conocen bien al profesor Wittig destacan, justamente con sus méritos científicos extraordinarios, sus exquisitas virtudes personales, de auténtico hombre de bien. Los unos y las otras han contribuido a que el profesor Wittig pudiera superar los gravísimos incidentes y las encarnizadas luchas por las que su universidad ha atravesado. En los momentos más críticos, su esposa Waltraut, fallecida en 1978, fue para él firme apoyo y escudo protector. Es triste y sumamente amargo pensar que ella no ha podido sentir la inmensa alegría que entraña el emocionante momento en que toda la gran familia científica mundial se dispone a celebrar la admirable y excepcional obra de su esposo. (Manuel Ballester, director del Instituto de Química Orgánica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en Barcelona.)

Repercusiones del aislamiento social

El estudio bioquímico de las interacciones entre neurotransmisor y receptor constituye hoy en día un área de investigación en el que se está logrando un desarrollo considerable. En gran parte, este desarrollo ha venido propiciado por la aplicación de experimentos de fijación, lo que en inglés conocemos como binding, a la realización de este tipo de estudios. Ciertamente, los experimentos de fijación son sencillos en su realización, y lo suficientemente sensibles y específicos como para haber atraído la atención de gran número de investigadores.

El conocido cambio en la permeabilidad iónica de la membrana celular que produce un neurotransmisor, es un fenómeno que sigue a la unión del neurotransmisor a un receptor específico en la membrana de la célula postsináptica. La caracterización bioquímica, mediante experimentos de fijación de estos receptores, se basa en la unión del propio neurotransmisor, de un compuesto que produzca un efecto similar, es decir, un agonista o de un antagonista, a preparaciones subcelulares enriquecidas en terminales nerviosos (sinaptosomas) o en membranas sinápticas.

Dado que la unión de un posible neurotransmisor a una preparación biológica puede deberse simplemente a una serie de artefactos, los diversos grupos de investigación en el tema se han puesto más o menos de acuerdo en la elaboración de unos criterios, que deben satisfacerse, para que pueda considerarse que las interacciones caracterizadas bioquímicamente reflejan efectivamente la interacción del neurotransmisor con su receptor.

Este tipo de experimento de fijación, realizado de la forma que se ha esbozado, lo hemos aplicado al estudio de las repercusiones que tiene el aislamiento social en la densidad de receptores para los opiáceos, más en concreto para la morfina, ya que las encefalinas, pentapéptidos endógenos que actúan como agonistas en los receptores de los opiáceos [véase "Los receptores de los opiáceos y substancias opiáceas endógenas", por S. H. Snyder, en INVESTIGACION Y CIENCIA, mayo, 1977], parece ser que son neurotransmisores, o neuromoduladores, que participan en la integración de la información sensorial relacionada con el dolor y el comportamiento emocional.

Es un hecho conocido que el someter a condiciones de aislamiento a animales sociales, ello se traduce en alteraciones de su comportamiento. En el laboratorio del autor (Luis M. Orensanz) se ha trabajado con un modelo experimental que utiliza ratones que cuando son destetados, bien se crían individualmente, cada uno en una jaula, bien se crían de manera normal, junto a otros ratones. Conforme pasa el tiempo, los ratones enjaulados individualmente muestran síntomas de hiperactividad, que se traducen más tarde en combates cuando se enfrentan con otro ratón. Aun cuando nuestro estado de conocimientos al respecto es incipiente, y es prematuro aventurar cualquier hipótesis, es posible que estas variaciones en el comportamiento sean el reflejo de cambios en el cerebro, producidos por el empobrecimiento en los estímulos que reciben los ratones enjaulados individualmente. Con esta perspectiva se hace el experimento en el que los sinaptosomas aislados de cerebro total y de corteza cerebral de ratones criados en los dos ambientes, individual y colectivo, se incubaron con dihidromorfina marcada radiactivamente con tritio. Concluido el experimento, se observó que las fracciones sinaptosómicas aisladas de cerebro total y de corteza cerebral de los ratones enjaulados individualmente habían fijado más dihidromorfina que las fracciones equivalentes de los ratones enjaulados colectivamente.

Los resultados del experimento indican, en primer lugar, que midiendo la fijación de un posible neurotransmisor tal como un opiáceo a su receptor, se pueden demostrar cambios en la morfología del cerebro, producidos por modificación del ambiente. En segundo lugar, el hecho de que una modificación ambiental cambie la fijación de la dihidromorfina a partículas sinápticas cerebrales, indica la posible existencia de un componente ambiental en la adicción a drogas. El empobrecimiento ambiental, al alterar la estructura cerebral de los ratones, aumenta su susceptibilidad a los agentes adictivos.

Finalmente, la demostración de que en los terminales sinápticos existen estructuras que se modifican con cambios en el ambiente, refuerza las sospechas de que el cerebro goza de plasticidad estructural cuando un animal se adapta a nuevas condiciones que producen grandes cambios en su comportamiento. (Luis M. Orensanz.)

Lenguajes de programación

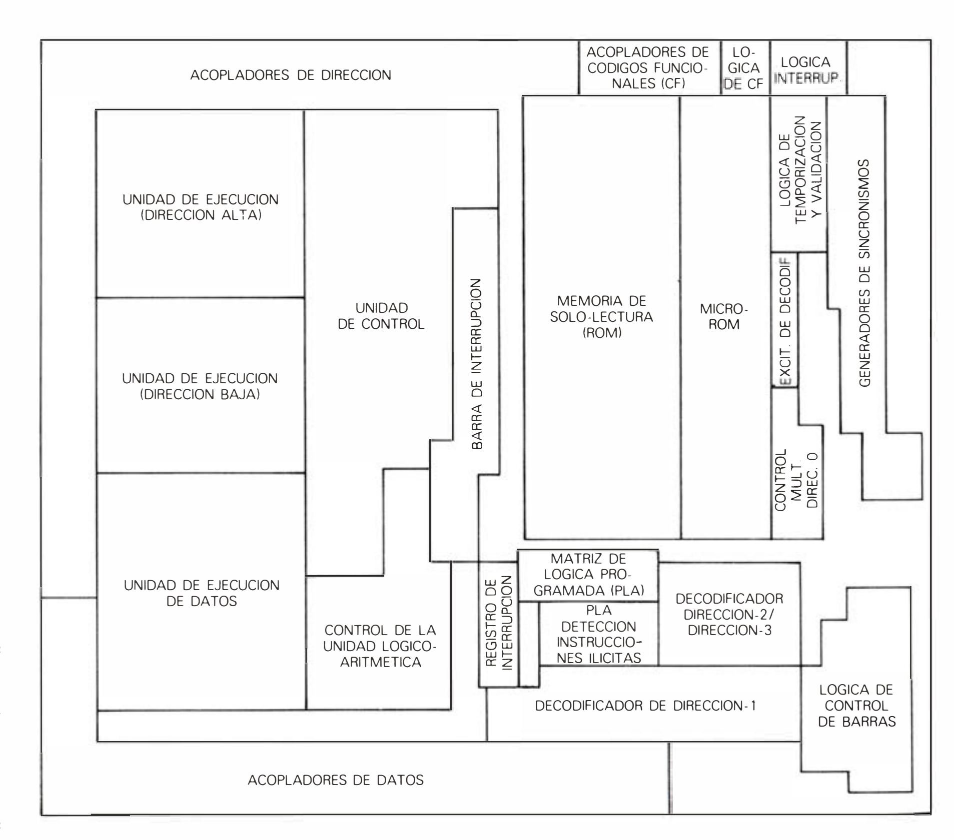
Durante los últimos 25 años la programación mediante lenguajes de alto nivel ha transformado la naturaleza misma del procesamiento de información. Estos lenguajes proporcionan variedad de mecanismos para codificar los problemas

Jerome A. Feldman

Atender la demanda, en continuo progreso, de tratamiento de información exigido por la sociedad contemporánea requiere poner a punto y mantener un enorme número de programas de ordenador, o sea, de listas de instrucciones que el sistema de proceso de datos ha de ir ejecutando al realizar sus cálculos. De hecho, la principal de las causas que limitan una más amplia aplicación de la tecnología de ordenadores es precisamente el retraso en la producción de soporte lógico, de programas, situación debida en esencia a la escasez de programadores experimentados. ¿De qué forma comunican los programadores a la computadora lo que ésta debe hacer? Actualmente, casi todos los programas se redactan en lenguajes simbólicos, como los llamados Fortran, Cobol, o Lisp. Todos ellos son lenguajes de alto nivel, ideados para facilitar la formulación de problemas de cómputo, y para comunicar tal formulación al ordenador. Durante estos 25 años últimos, el nacimiento y desarrollo de estos refinados lenguajes ha revolucionado la naturaleza misma del tratamiento de información.

Los programas de ordenador son el resultado de formular algoritmos a través de lenguajes bien definidos. Un algoritmo es un procedimiento para resolver paso a paso aquellos problemas cuya solución pueda alcanzarse en número finito de etapas. Antes de crearse los primeros lenguajes de programación, los procesos de resolución de problemas de cómputo –tanto si éste había de realizarse manualmente como si utilizaba dispositivos mecánicos– tenían que formularse bien en lenguajes matemáticos, bien en idiomas "naturales" ordinarios. La codificación de algoritmos mediante expresiones matemáticas presenta una dificultad: las fórmulas matemáticas son precisas, pero poco expresivas. Tan sólo permiten codificar una reducida gama de problemas. Por el contrario, los lenguajes naturales permiten expresar gran diversidad de nociones, pero su significado es ambiguo e impreciso. (Un ejemplo quizá familiar a muchos lectores: la dificultad en calcular el impuesto sobre la renta aplicando el algoritmo dado por los formularios de declaración.) Los lenguajes de programación han conseguido combinar precisión y potencia expresiva en medida sin precedente. Al igual que los lenguajes matemáticos, están formados por un reducido número de palabras de significación muy precisa; y lo mismo que los lenguajes naturales, proporcionan instrumentos conceptuales suficientes para describir relaciones, acciones y procesos. Por estos motivos, mediante los lenguajes de programación resulta factible describir situaciones sumamente complejas de manera tal que sus consecuencias sean computables.

Tan sólo en los Estados Unidos se dispone en la actualidad de más de 150 lenguajes de programación, que se utilizan con fines tan diversos como gestión de datos o informaciones comerciales, administración del estado, cómputo científico y técnico, planificación empresarial, simulación y ensayo de modelos, control de procesos e inteligencia artificial. Muchos de estos lenguajes han sido

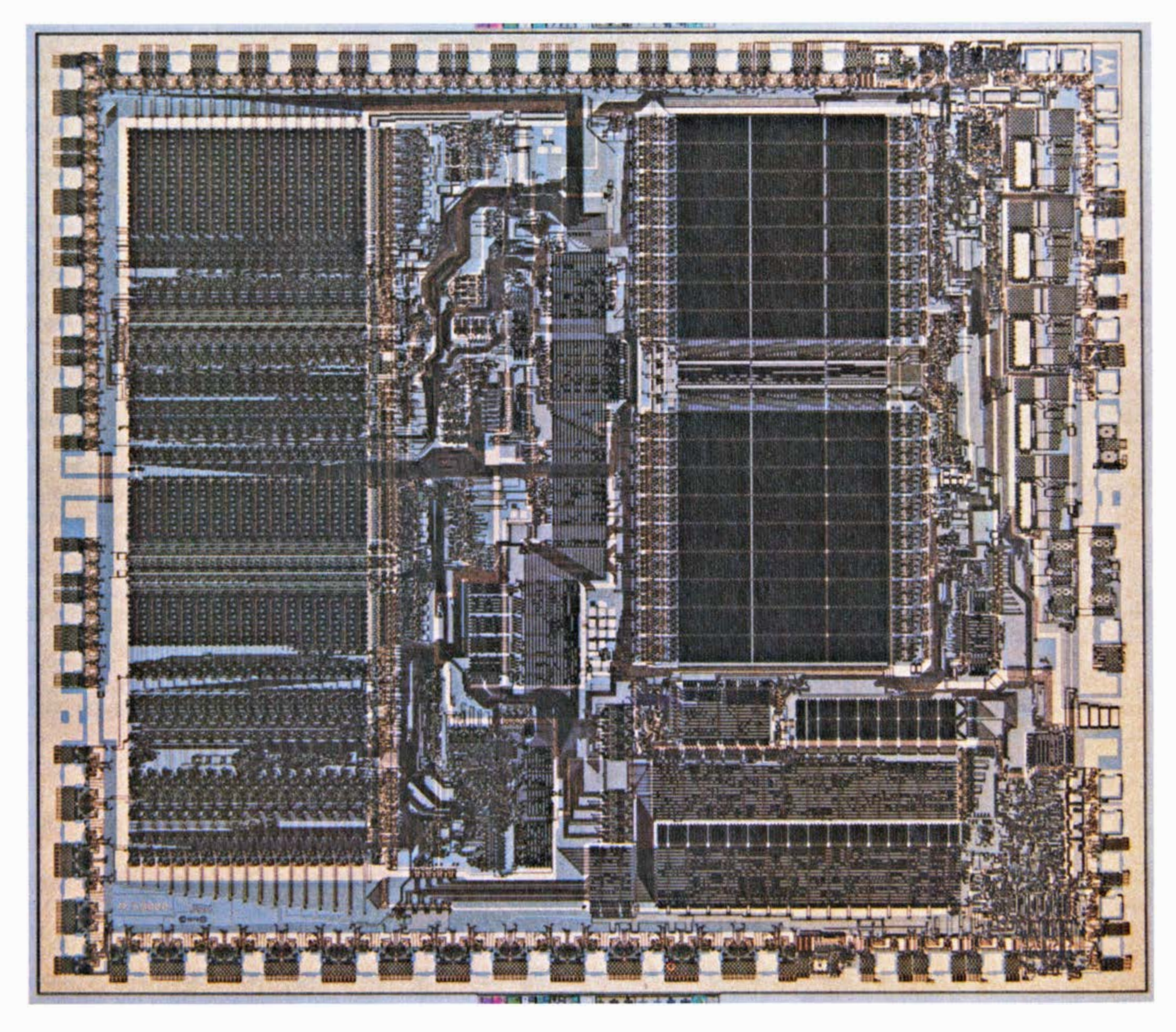


LA PASTILLA DE MICROPROCESADOR que se ve en la microfotografía de la página adyacente, fabricada por Motorola Inc., pertenece a una nueva generación de microprocesadores dotados de características especiales, proyectadas para instrumentar lenguajes de alto nivel. Arriba podemos ver su mapa funcional. Los microprocesadores realizan las mismas tareas que los ordenadores grandes, y por ello están estructurados en regiones para almacenar y recuperar cadenas de dígitos binarios (ceros y unos), que representan datos e instrucciones (unidad de ejecución de dirección alta, unidad de ejecución de dirección baja), y para llevar a cabo operaciones aritméticas y lógicas (control de unidad aritmético-

ideados o bien para la manipulación de números en cálculos científicos y proyectos de ingeniería, o bien para gestión de archivos, o para alguna combinación de ambas funciones. En este artículo comentaré algunos principios generales que sirven de base para el diseño de lenguajes de programación; no me esforzaré en destacar las diferencias de notación o terminología de los distintos lenguajes de programación, sino las diferencias en capacidad de cómputo que distinguen algunos de los lenguajes más difundidos. Como haré ver más adelante, en la actualidad se están llevando a cabo grandes esfuerzos para diseñar lenguajes capaces de proporcionar programas fiables a costos de esfuerzo humano mucho menores. No obstante, para poder comprender el impacto que estos lenguajes de alto nivel han producido en el arte de programar ordenadores, necesitamos referirnos brevemente al modo de funcionamiento de los sistemas de computación.

Soporte físico y soporte lógico

El soporte físico ("hardware") de un sistema de computación está formado, en esencia, por los sistemas de entrada, destinados a introducir información en el ordenador, los sistemas de salida, que presenten e impriman los resultados, una unidad de memoria, para almacenar información, y una colección de circuitos capaces de efectuar ciertas operaciones fundamentales sobre las informaciones almacenadas en la memoria. En el interior del ordenador la información se representa mediante sucesiones de dígitos binarios (ceros y unos) almacenados en una gran matriz de puertas lógicas, o sea, interruptores electrónicos, que constituyen la memoria. La característica que hace a los ordenadores conceptualmente distintos de otras máquinas es que tales secuencias de dígitos binarios tanto pueden ser interpretados por el ordenador como instrucciones que como datos. Con otras palabras, el ordenador



lógica, unidad de ejecución de datos). Hay además unidades encargadas de operaciones de control, que determinan el orden en que deben ejecutarse los enunciados de programas almacenados (unidad de control, unidades de generación de formaciones en lógica programada) y otras para establecer *interfaces* con la memoria de gran escala y los dispositivos de entrada y salida, que completan el soporte físico ("hardware") del sistema de proceso de datos (memorias intermedias —"buffers"—, decodificadores, etcétera.)

Los enunciados de los lenguajes de programación de alto nivel están destinados a facilitar al usuario la tarea de formular sus problemas de cálculo; un complejo programa llamado compilador se encarga de traducirlos a instrucciones que la máquina pueda ejecutar directamente. Estas instrucciones son descompuestas en partes todavía menores, de acuerdo con microprogramas fijos almacenados en memorias de sólo lectura. La pastilla incorpora algunas características para soportar lenguajes de alto nivel.

LENGUAJE	AÑO	ORIGEN DEL NOMBRE	USO PRINCIPAL
Algol	1960	Algorithmic language	Científico
APL	1962	A programming language	Científico, modelos
Basic	1965	Beginner's all-purpose symbolic instruction code	Enseñanza
Cobol	1959	Common business-oriented language	Comercial
Fortran	1954	Formula translator	Científico
Lisp	1956	List processor	Inteligencia artificial
Pascal	1971	Blaise Pascal	Enseñanza, sistemas
PL/I	1964	Programing language I	Comercial, científico

RELACION DE LOS LENGUAJES DE PROGRAMACION más extensamente utilizados, junto con el año en que fueron introducidos, el origen de sus nombres y sus principales aplicaciones. Los programas redactados mediante estos lenguajes, que son a un tiempo precisos y expresivos, están formados por complejos enunciados, que para referirse a lugares de memoria utilizan nombres simbólicos llamados variables, en lugar de direcciones numéricas. En estos lenguajes de alto nivel, cada enunciado del programa equivale a varias instrucciones en lenguaje de máquina. Los lenguajes de alto nivel se distinguen entre sí por los tipos de datos que están preparados para manejar, las operaciones que pueden efectuar sobre datos y funciones de control disponibles para la estructuración de programas.

controla el curso de sus propias acciones. Entre las funciones que forman parte esencial del ordenador están no sólo las operaciones aritméticas y lógicas para combinar y comparar datos almacenados, sino también funciones de control, que determinan la secuencia en que deben ser ejecutadas las instrucciones almacenadas. El soporte lógico ("software") del sistema de proceso de datos sirve para elaborar a partir de estas operaciones lógicas, aritméticas y de control "intrínsecas" al ordenador, toda la diversidad de complejos procesos necesarios para llevar a término la resolución de los problemas de computación.

Los primeros programas de ordenador fueron redactados en un sistema notacional muy rudimentario, llamado lenguaje de máquina. En lenguaje de máquina cada operación básica ha de ser representada por el código numérico que la invoca en el seno del computador, y cada compartimiento de la memoria, localizado por su "dirección" numérica. No obstante, las claves numéricas del lenguaje de máquina fueron pronto reemplazadas por claves mnemónicas, pertenecientes a un lenguaje de nivel algo superior, llamado lenguaje de ensamblaje ("assembly language"). Se utilizaba un programa aparte, llamado ensamblador ("assembler") para transcribir a lenguaje de máquina instrucciones dadas en lenguaje de ensamblaje –como FETCH 173 (que significa copiar en el acumulador, o registro, donde se efectúen los cálculos el contenido del compartimiento de lugar 173 de la memoria), MPY 156 (que ordena multiplicar el contenido del acumulador por el contenido del lugar 156 de la memoria) y STORE 391 (que significa copiar el contenido del acumulador en el lugar 391)–, instrucciones que, así traducidas, el ordenador pudiese efectuar directamente. (Los ordenadores modernos disponen de varios registros aritméticos, y así, los registros a emplear en una determinada operación han de ser especificados formando parte de la instrucción que invoca la operación.)

Los programas de lenguaje de máquina o lenguaje de ensamblaje son prolijos y reiterativos, y obligan a ocuparse del funcionamiento físico de periféricos, como teletipos, además del intrincado proceso de asignación de compartimientos de memoria, desplazamiento de datos de unos a otros compartimientos, e invocación de operaciones básicas. Como puede suponerse, la redacción de estos programas es tarea larga y penosa. La tarea de programación quedó transformada por completo cuando en 1954 los programadores de Europa y de los Estados Unidos empezaron a trabajar con lenguajes cuyas características serían todavía reconocibles en los de hoy.

Las instrucciones de los lenguajes de programación de alto nivel son enunciados francamente complicados, cada uno de ellos equivalentes a varias instrucciones en lenguaje de máquina. Para mencionar compartimientos o localizaciones de la memoria se utilizan nombres (llamados variables). La tarea de transformar los programas escritos en estos lenguajes a órdenes inteligibles por la máquina está encomendado a un programa llamado compilador ("compiler"). A diferencia de los programas ensambladores, los compiladores no se limitan a transcribir el programa: también lo analizan y reelaboran. Un programa compilador realiza tareas tan complejas como reordenar operaciones, elegir representaciones internas para los datos, eliminar operaciones superfluas o redundantes y reservar compartimientos extra en la memoria (no explícitamente requeridos en el programa) donde alojan resultados intermedios; todo ello, para generar un programa eficiente en lenguaje de máquina. (Los compiladores pueden diseñarse para resaltar en el programa de máquina que genera, ya sea la velocidad de cómputo, ya la eficiente utilización de la memoria, o una combinación de ambas cosas.) Conforme el programa compilador va traduciendo un programa, la traducción, ya en lenguaje de máquina, se va almacenando en la memoria del ordenador; concluida la traducción, comienza a ejecutar la versión de máquina. La preparación de programas compiladores es difícil, pero una vez generado un compilador para un lenguaje concreto y un ordenador concreto, cualquier programa que se ajuste a las especificaciones del lenguaje podrá ser "pasado" en tal ordenador.

Aunque al principio siguiera siendo conveniente –y lo sea todavía hoy– redactar ciertos programas especiales en lenguaje ensamblador, las nuevas técnicas eliminaron en tan gran medida la minuciosidad y monotonía de la operación de programar, que los primeros compiladores fueron llamados sistemas de programación automática. Al quedar los programadores liberados de la fastidiosa preocupación sobre situación de secuencias binarias, direcciones de memoria, operaciones primitivas, etcétera, el problema de programación se centró no en los detalles de construcción del ordenador, sino en el problema de cómputo a resolver. En consecuencia, los proyectistas de nuevos lenguajes de alto nivel pudieron dirigir sus esfuerzos hacia nuevos aspectos de la programación, a saber, proporcionar instrumentos para la difícil tarea de expresar algoritmos con tanto detalle que puedan ser ejecutados automáticamente por una máquina.

Especificación de algoritmos

Antes del advenimiento de los ordenadores electrónicos digitales, casi todos los algoritmos proyectados para resolver problemas de computación (entre ellos, los de matemática tradicional) presuponían que serían ejecutados por operadores humanos, quienes deberían adoptar todas las decisiones necesarias durante el desarrollo de los cálculos. No obstante, incluso los primeros ordenadores electrónicos eran ya tan rápidos que no resultaba práctico encargar a seres hu-

manos la supervisión de las operaciones. En su lugar, tenía que especificarse hasta en los más mínimos detalles cada uno de los pasos del cálculo. Esta información había de almacenarse en la memoria y conexionado de la máquina. Dicho con otras palabras, el enunciado del algoritmo –el programa del ordenador– tenía que prever la acciones oportunas para toda eventualidad que pudiera presentarse. Muchas personas experimentan grandes dificultades para prever todos los posibles escollos y lagunas que pueda presentar el análisis de una situación complicada. Y la verdad es que la principal dificultad que todavía ofrece la tarea de programación sigue siendo la completa especificación del algoritmo. Desde la introducción de los primeros compiladores, casi todos los lenguajes de alto nivel han sido diseñados con la pretensión de simplificar al máximo la formulación completa de los algoritmos, al mismo tiempo que generan procedimientos eficientes en lenguaje de máquina. Quizás un ejemplo permita percibir más claramente en qué consiste el problema de comunicar algoritmos a un ordenador.

Propongámonos programar un ordenador para resolver un problema de álgebra elemental: hallar las dos raíces, o soluciones, de la ecuación de segundo grado $AX^2 + BX + C = 0$, donde A, B y C son números reales. La solución general de este problema viene dada por la conocida fórmula

$$X = \frac{-B \pm \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A}.$$

Es decir, las raíces de cualquier ecuación de segundo grado pueden ser calculadas sin más que insertar en la fórmula los valores de A, B y C. (Una de las dos raíces se obtiene interpretando como signo "más" el signo $\pm$, y la otra, interpretándolo como signo "menos".)

Para los seres humanos esta fórmula sirve perfectamente como algoritmo de cálculo de raíces de ecuaciones de segundo grado. No obstante, supongamos que el cálculo haya de ejecutarse mediante un ordenador. ¿Bastaría trasladar la fórmula a tarjetas perforadas, o dactilografiarla en el teclado de un terminal para darle al ordenador información suficiente, que le permita recibir valores de A, B y C y devolver a cambio un par de valores de X? Con mayor precisión, ¿cuándo se tendría un programa adecuado para ejecutar este algoritmo mediante ordenador? Todo programa de estas características tendría que permitir que los valores de A, B, C y X fueran variables, si es que hemos de poder calcular las raíces de cualquier ecuación de segundo grado, y no solamente las de una en particular. O sea, A, B, C y X serán las variables del programa, y cada una de ellas representará un emplazamiento distinto en la memoria del ordenador. Supongamos, para fijar ideas, que el ordenador "entiende" el lenguaje de programación llamado Fortran (nombre que proviene de "formula translator"). O sea, el ordenador está provisto de un compilador de Fortran. El lenguaje Fortran, del que actualmente existen varias versiones distintas, fue el primer lenguaje de programación bien definido, y para programación de problemas matemáticos continúa siendo el más utilizado. (Dado que el vocabulario de los lenguajes de programación conserva siempre significado fijo, no puede evolucionar para adaptarse a nuevas necesidades, y con frecuencia es necesario definir nuevas versiones de estos lenguajes de programación. No obstante, cada nueva versión es diseñada de forma que sea compatible con sus precedentes, por lo que las distintas versiones tienen en general mucho en común.)

Al intentar construir un programa Fortran para utilizar la fórmula algebraica de cálculo de las raíces de ecuaciones cuadráticas, los primeros problemas que se presentan son de carácter tipográfico. El ordenador lee la entrada de datos carácter por carácter, y en la mayoría de los casos no sabe reconocer qué posición ocupa cada carácter dentro de su línea. Tampoco admite más símbolos que los habituales en una máquina de escribir ordinaria. Por tanto, el exponente 2 (que aparece en B^2), la larga línea que denota la división, y el signo de raíz cuadrada $\sqrt{\ }$ han de ser expresados de otro modo antes de someter la fórmula al ordenador. Una posible solución sería redactar la fórmula como sigue: X = (– B ± SQRT (B**2 – 4AC))/ /(2 A).

Al objeto de poder representar mediante cadenas lineales de símbolos las instrucciones destinadas al ordenador, todos los lenguajes de programación que hoy son de uso generalizado se sirven de recursos de codificación parecidos a éstos, y más concretamente, de paréntesis, símbolos especiales como **, que denota exponenciación, y nombres de algunas funciones, como SQRT, que denota "raíz cuadrada" (en inglés "square root"). Por lo general, los computadores no vienen provistos de dispositivos permanentes para efectuar operaciones especiales, como podrían ser el cálculo de raíces cuadradas. No obstante, cada lenguaje viene equipado con una "biblioteca" de programas cuidadosamente preparados cuyo objeto es efectuar tales funciones, y que pueden ser almacenados en la memoria del ordenador. Los compiladores tienen acceso a la biblioteca de programas, con lo que al tiempo de traducir a lenguaje de máquina un programa dado son capaces de insertar en el momento pertinente los programas de las funciones necesarias.

En el contexto de la nueva versión X = (– B ± SQRT (B**2 – 4AC))/(2A) queda todavía un problema tipográfico relacionado con las variables X, A, B y C, aunque no tan evidente. Recordemos que en los lenguajes de programación una variable no es simplemente un elemento de los datos, sino una etiqueta que designa un espacio reservado en la memoria del ordenador. El valor de la variable en cada instante va siendo almacenado en él. (El contenido de la variable puede variar durante el proceso de cálculo.) La dificultad que todavía presenta la fórmula consiste en que, para expresar el producto de dos variables, se ha utilizado la notación matemática ordinaria: escribirlas una junto a otra, sin símbolo de multiplicación que las conecte.

Muy pocos lenguajes de programación consienten la adopción de este convenio, porque limita enormemente el número de variables distintas que puede utilizar cada programa concreto. Por ejemplo, si el programa para calcular las raíces de la ecuación contuviera además de las variables A y C otra variable llamada AC, el ordenador sería incapaz de atribuir un único valor a la expresión 4AC. Raramente se presentan problemas de esta índole en las comunicaciones entre humanos, porque los humanos saben servirse del contexto de un enunciado ambiguo para esclarecer el significado previsto. En cambio, los computadores dependen totalmente de instrucciones explícitamente formuladas, y por ello casi todos los lenguajes de programación contienen un símbolo que denota multiplicación, normalmente el asterisco simple utilizado en lenguaje Fortran: X = (– B ± SQRT (B**2 – 4*A*C))/ /(2* A).

El siguiente problema consiste en codificar el símbolo ± que en la fórmula se utiliza a modo de abreviatura matemática con objeto de indicar que son necesarios dos cálculos para determinar los dos valores de X. El tratamiento general de acciones múltiples desborda las posibilidades de los lenguajes de programación actuales; ello explica que sea necesario, por tanto, especificar ambos cómputos dentro del programa del ordenador de este modo: X = (– B + SQRT (B**2 – 4*A*C))/(2*A) y también X = (– B – SQRT (B**2 – 4*A*C))/

/(2* *A*). Dicho de otra forma, durante el proceso de ejecución del programa, la variable *X*, o el compartimiento de memoria que tiene reservado, recibirá dos valores distintos. Una vez tomados en cuenta todos estos factores, se podría construir un programa Fortran sencillo para el cálculo de las raíces de las ecuaciones de segundo grado como sigue:

```
READ A, B, C
R = SQRT (B**2 - 4*A*C)
X = (-B + R)/(2*A)
PRINT X
X = (-B - R)/(2*A)
PRINT X
```

Este programa pone de manifiesto varias propiedades más de la sintaxis de los lenguajes de programación. Para empezar, además de las funciones especiales internalizadas, como por ejemplo, SQRT (raíz cuadrada), todos los lenguajes de programación disponen de operaciones para asignar valores a las variables, y para imprimir los valores de las variables. Por ejemplo, el enunciado READ *A, B, C* (LEER *A, B, C*) sirve para ocupar tres espacios de la memoria con cualesquiera valores que proporcione para tales variables un dispositivo de entrada. Análogamente, el enunciado PRINT *X*, que aparece dos veces en el programa, sirve para recoger las dos raíces de la ecuación a través de un terminal impresor de la salida. (En casi todos los computadores modernos, la entrada y la salida se leen y reciben a través de una consola provista de teclado alfanumérico y pantalla de rayos catódicos.) Tal como este programa hace observar, a veces conviene introducir en el programa variables extra para uso interno del ordenador; variables cuyos valores no le son dados al ordenador ni tampoco impresos ni presentados en los terminales de salida, pero sí calculados y almacenados durante el proceso de cómputo. Al introducir en este programa la variable *R* se reduce el número de operaciones que requiere en total el proceso de cálculo.

Un programa perfeccionado

Si bien hay algunas versiones de Fortran con las que este programa llegaría a producir las raíces pedidas, nuestro programa dista todavía de ser versión adecuada de la fórmula original. Una de las dificultades que todavía subsisten es que la función SQRT no operará adecuadamente cuando haya de actuar sobre valores (en nuestro caso, *B*** 2 − 4* *A** *C*) negativos. El problema puede resolverse insertando en el programa una variable extra más, *DISC* = *B***2 − 4**A***C*, y comprobando si *DISC* es o no menor que cero antes de invocar la función raíz cuadrada *R* = SQRT (*DISC*). Tomando en consideración este tipo de cuestiones puede diseñarse un programa capaz de calcular raíces de ecuaciones cuadráticas mucho más completo:

```
     READ A, B, C
     DISC = B**2 - 4*A*C
     IF (DISC) 30, 10, 20
10   X = -B/(2*A)
     PRINT X
     GOTO 100
20   R = SQRT (DISC)
     X = (-B + R)/(2*A)
     PRINT X
     X = (-B - R)/(2*A)
     PRINT X
     GOTO 100
C    COMPUTE COMPLEX ROOTS

30   R = SQRT (-DISC)
          . . .
100  STOP
     END
```

La diferencia más significativa entre este programa y su predecesor es la presencia de los enunciados IF y GOTO, que en Fortran son enunciados de control. El ordenador va ejecutando uno tras otro los enunciados del programa, en el mismo orden en que le son presentados, a menos que se introduzca algún enunciado de control del mismo tipo que éstos. Comparados con algunos otros mecanismos de control, los enunciados IF y GOTO son rudimentarios;

1
01001000 01000101 01001100 01010000
+ 4 8 4 5 4 C 5 0
NUMERO ENTERO
$(48454C50)_{16} = (1,212,501,072)_{10}$

2
01001000 01000101 01001100 01010000
+ 4 8 4 5 4 C 5 0
NUMERO REAL
$(.454C5)_{16} \times 16^{(8)}{}_{16} = (1,162,629,120.000)_{10}$

3
01001000 01000101 01001100 01010000
H E L P
SECUENCIA DE CARACTERES
HELP

4
01001000 01000101 01001100 01010000
LH 4 5 4 C 5 0
INSTRUCCION
LH 454 $(C50)_{16}$= LH 454 $(3152)_{10}$

UNA MISMA CADENA DE BITS, o sea, de dígitos binarios, puede ser interpretada por el ordenador en distintas formas, incluso dentro de un mismo programa. Por ejemplo, en los ordenadores modernos cada compartimiento de memoria tiene asignada toda una palabra de 32 bits; en un ordenador de serie fabricado por la International Business Machines Corporation la palabra que aquí vemos admite cuatro posibles interpretaciones. En primer lugar, dado que cada secuencia de cuatro bits contenida en la palabra permite representar los valores numéricos de 0 a 15, para almacenar números en la memoria del ordenador conviene por lo general utilizar la notación hexadecimal (en base 16); de esta forma, cada secuencia de cuatro bits representa una sola cifra de un número hexadecimal. (En hexadecimal se utilizan las letras *A, B,..., F* para denotar los números 10, 11,..., 15.) Cuando esta palabra de 32 bits se interprete como número hexadecimal entero, o de coma fija (*1*), el primer dígito (*blanco*) se toma como representación del signo, y los tres bits siguientes, como representación de la primera cifra. Por consiguiente, en tanto que dato de tipo entero, la palabra representa el número + 48454C50 en base 16, que es lo mismo que el número + 1.212.501.072 en base 10. En segundo lugar, pese a que una palabra binaria de longitud fija solamente puede representar valores comprendidos entre ciertos límites, tal gama puede ampliarse mucho (*2*) asignando, por ejemplo, un bit de la palabra para representar el signo (*blanco*), siete bits para denotar el exponente (*colores claro y obscuro*) y 24 bits para expresar la mantisa o parte decimal (*gris claro y obscuro*) de un número hexadecimal escrito en notación exponencial. Cuando la palabra se interprete como número en coma flotante (o número real), el bit de signo determina el signo del número completo. En este caso, para evitar asignar otro bit al signo del exponente, éste es expresado en notación "exceso de 40"; de esta forma, el soporte físico del ordenador toma (en hexadecimal) el número representado por la cadena de siete bits de exponente, menos 40. Así pues, como la porción de palabra reservada al exponente contiene el hexadecimal 48, el valor del exponente es 8. Traducida a base 10, la palabra completa es 1.162.629.120,000. Tercero, en casi todos los ordenadores los datos-carácter son codificados mediante un alfabeto de 8 bits: *A* = 01000000 (o sea 40 en hexadecimal), *B* = 01000001 (o sea, 41), etcétera. (Los primeros 39 caracteres del alfabeto representan símbolos, signos de puntuación, paréntesis, etcétera.) Por tanto, la palabra binaria puede interpretarse también (*3*) como la serie de caracteres HELP. Finalmente, la palabra puede interpretarse (*4*) como instrucción de máquina, donde los primeros ocho bits (*en blanco*) representan una orden, y los bits restantes informan del compartimiento de memoria (*en color claro y obscuro*) y los registros (*gris claro y obscuro*) a los que la instrucción es aplicable. (En los ordenadores, las operaciones aritméticas se realizan en una serie de registros numerados, llamados acumuladores.) En este caso, la instrucción (ya traducida de la base 16 a la base 10) es LH 454 3152, que ordena al computador cargar en el registro número 4 (o sea, copiar) la mitad de una palabra de datos tomada del compartimiento de memoria cuya dirección resulte de sumar 3152 al contenido de los registros 4 y 5. Las instrucciones de máquina directamente ejecutables por la máquina conllevan ciertas interpretaciones de los datos binarios "en rama" a que hacen referencia; en cambio, los lenguajes de alto nivel disponen de cierto número de construcciones ideadas para evitar confusiones entre datos de distintos tipos. En particular, los tipos de datos que han de ir asociados a una variable dada (o sea, un compartimiento de memoria) pueden ser especificados mediante enunciados no ejecutables llamados declaraciones. A partir del momento en que una variable es declarada de cierto tipo, el compilador efectúa comprobaciones sistemáticas, verificando que en tal variable solamente se almacenan datos de tipo correcto. (Ilustración realizada por Ilil Arbel.)

no obstante, son suficientes para determinar el orden en que se han de ejecutar los enunciados del programa. (Los lenguajes desarrollados después del Fortran permiten enunciados de control más legibles y más sencillos de aplicar en los problemas que presenta la programación, pero en el fondo realizan la misma función que los enunciados IF y GOTO.)

Con mayor precisión, un enunciado condicional como IF (*DISC*) 30, 10, 20 proporciona un procedimiento para optar entre distintas acciones mutuamente excluyentes, para lo cual compara con cero el valor de la expresión entre paréntesis. Si tal valor es menor que cero, el control es transferido al enunciado del programa cuyo número se da en primer lugar tras la expresión; si es igual a cero, el control se transfiere al enunciado cuyo número figura en segundo lugar, y si es mayor que cero, al enunciado correspondiente al número de tercera posición. (En las tarjetas perforadas donde se materializan las primeras versiones de Fortran, estaban reservados ciertos espacios destinados a identificación de enunciados dentro del programa. En lenguajes más modernos se utilizan a este fin rótulos simbólicos más sugestivos. Por otra parte, en estos últimos, el posicionamiento de las palabras en el interior del programa sirve únicamente para hacerlo más legible, y no produce ningún efecto en la forma de pasarlo.)

Para comprender cómo se aplica la construcción IF al cómputo de las raíces de ecuaciones de segundo grado, notemos que si *DISC* es, pongamos por caso, igual a cero, no hay entonces necesidad de invocar la función raíz cuadrada, y X será igual a $(-B \pm \mathrm{SQRT}(0))/(2*A)$, es decir, a $-B/(2*A)$. Por esta razón, cuando *DISC* es igual a cero el control del programa pasa al enunciado 10, donde $X = B/(2* \ A)$ es calculada directamente, e impresa. El enunciado GOTO, que le sigue pasa el control al enunciado 100, STOP, que ordena al computador detener la ejecución del programa. El enunciado siguiente, END, ordena al compilador cesar en la traducción del programa.

Volvamos a los dos casos restantes del enunciado IF. Si el valor de *DISC* es menor que cero, las dos raíces de la ecuación son números complejos de la forma $R + SI$, donde R y S son números reales, e I es la unidad imaginaria (o sea, I es $\sqrt{-1}$). En este caso, el enunciado IF transfiere el control del programa al enunciado 30, donde comienza una cadena de instrucciones encaminadas a calcular e imprimir raíces de este tipo. Y finalmente, si el valor de *DISC* es mayor que cero, el control pasa al enunciado 20, que encabeza una serie de enunciados destinados a calcular e imprimir las dos raíces reales de la ecuación. Esta sucesión termina con un enunciado GOTO que lleva el control al enunciado STOP. (El rótulo *C* del enunciado que precede a la cadena de raíces complejas es el símbolo Fortran para indicar que el enunciado es un comentario explicativo, y no una instrucción que la máquina deba ejecutar.

Subrutinas

El programa para calcular raíces de una ecuación de segundo grado que acabamos de exponer está mucho más elaborado que su anterior, pero aún así introduce simplificaciones. Por ejemplo, si el valor del coeficiente A de la ecuación fuese igual a cero, el programa solicitaría de la máquina que efectuase una división por cero, y dado que tal cálculo carece de sentido matemático, es imposible que los circuitos del computador puedan realizarlo. Así pues, la división por cero provocaría que la máquina exhibiera una señal de error. Por tanto, en realidad sería necesario incluir otro enunciado condicional encargado de verificar el valor de A. Por otra parte, serían precisos también enunciados adicionales que especifiquen detalladamente la forma en que deberán presentarse los resultados del programa. Ello es particularmente importante cuando la salida no se reduce a una breve relación de valores de X.

Para que la salida del programa –que supondremos impresa en una terminal del ordenador– sea verdaderamente útil durante un tiempo apreciable, es necesario que sea inteligible por sí misma. Así pues, se podría perfectamente exigir que en el programa de las raíces de ecuaciones cuadráticas, la salida consistiera en una tabla, provista de los encabezamientos oportunos, que presentara los valores de entrada de A, B y C además de los valores de salida X. (Por esta razón, el lenguaje Fortran, que no puede admitir como datos cadenas de símbolos alfabéticos, dispone de refinados dispositivos para imprimir y presentar los resultados de salida en el formato más apropiado.)

La preparación de este sencillo programa Fortran para el cálculo de raíces en ecuaciones de segundo grado sin duda habrá mostrado hasta cierto punto algunas dificultades inherentes a la especificación de algoritmos para ser ejecutados por ordenador, así como algunos de los mecanismos que puede proporcionar un lenguaje de programación para simplificar la tarea: estructuras de control, funciones especiales, etcétera. La técnica más importante de que se dispone para reducir la complejidad de los programas consiste en utilizar subprogramas, o sea, secciones autónomas de programa, que, convenientemente tituladas, son archivadas en una biblioteca, de donde pueden tomarse para formar parte de la ejecución de otros programas, en los que realizan tareas específicas. Así, cuando en el programa para raíces de ecuaciones cuadráticas se invoca la función SQRT se está echando mano de un subprograma.

Un elegante recurso de que disponen todos los lenguajes de programación consiste en que cualquier programa redactado en un determinado lenguaje puede convertirse en una subrutina con un nombre propio y ser almacenado en la biblioteca correspondiente a este lenguaje. Por ejemplo, el propio programa de cálculo de las raíces podría servir como subprograma de uso general, que podríamos titular QROOTS (del inglés "quadratic roots"), destinado a imprimir las raíces de ecuaciones de segundo grado. De todas formas, probablemente el subprograma fuese más útil si en lugar de encargarse de imprimir las raíces se limitase a calcularlas, devolviendo seguidamente el control al programa general, donde las raíces podrían ser utilizadas en cálculos subsiguientes. (Los detalles de cómo especificar subprogramas son complicados, y difieren de un lenguaje a otro; más adelante se da un ejemplo de cómo se define un subprograma en un cierto lenguaje.)

A pesar de que la capacidad de cualquier lenguaje de programación puede ampliarse muchísimo dotándolo de una biblioteca de subprogramas, son los recursos intrínsecos del lenguaje quienes en esencia determinan su carácter. Hay lenguajes grandes y muy elaborados, provistos de tantos mecanismos fijos como es posible. Otros son breves y concisos, dotados de un reducido sistema de mecanismos básicos, mediante los cuales el programador puede construir las configuraciones concretas requeridas en cada problema particular. Y entre ambos tipos, hay toda una gama de lenguajes intermedios. No obstante, en términos generales, podemos decir que hay tres elementos determinantes del carácter de un lenguaje de programación: los tipos de datos que el lenguaje está equipado para manejar, las operaciones que puede efectuar sobre tales actos y las funciones de control que proporciona para crear estructuras en los programas. Resultará instructivo examinar más de cerca cada uno de estos elementos. Dado que el tipo de datos que el lenguaje puede manejar determina en gran me-

dida la categoría de problemas donde el lenguaje es aplicable, comenzaré describiendo algunos de los distintos métodos de representación de datos en lenguajes de programación.

Declaración de datos

Prácticamente todos los lenguajes de programación contienen enunciados que describen el tipo de datos que va a estar asociado a cada variable particular. Estos enunciados, que no son órdenes a ejecutar, se llaman declaraciones, y tienen a su cargo cierto número de distintas funciones. Para comenzar, recordemos que en la memoria del ordenador tanto instrucciones como datos están representados mediante sucesiones, o cadenas, de bits (dígitos binarios). A cargo de las instrucciones ejecutadas por los circuitos del ordenador queda ir adoptando implícitamente una de las interpretaciones posibles que admiten los datos binarios "en rama". Por ejemplo, la instrucción de ensamblaje FETCH 173 implica que la cadena de ceros y unos alojada en la dirección 173 de la memoria debe ser tratada como datos a transferir, y no como instrucción a ejecutar. En lenguajes de nivel superior, que permiten declarar tipos de datos mucho más complejos que los representables físicamente en el ordenador, el compilador se encarga de seleccionar la representación de máquina idónea para cada uno de los elementos declarados.

No es difícil imaginar cuán desastroso sería comenzar ejecutando datos como si fueran instrucciones del programa o viceversa. Una de las ventajas de trabajar con lenguajes de programación reside en que a partir del momento en que una variable sea adscrita a un determinado tipo, el compilador no sólo selecciona la oportuna representación de los datos, sino que también va comprobando que no se produzcan incoherencias ni durante la traducción del programa ni durante su ejecución. Tal característica proporciona una valiosa medida de seguridad contra errores de programación. (Además, en ciertos casos, el tipo de datos asignados a una variable determina la forma concreta de las operaciones que han de seguirse con ella. Por ejemplo, muchos lenguajes de programación permiten definir números complejos, y disponen de operaciones aritméticas especiales para manipularlos. En el transcurso de un cómputo, cada vez que se invoca una determinada operación, el compilador le asigna la forma correcta, verificando la declaración de datos de las variables sobre las que debe operarse.)

Todos los lenguajes de programación disponen de al menos dos formas de representar datos numéricos. En Fortran, los dos tipos de datos se llaman números enteros, o números de coma fija, y números reales, o de coma flotante. En la memoria de un ordenador las cadenas binarias de información almacenada están organizadas mediante pequeños grupos de bits, llamados "palabras" y "bytes". Por ejemplo, los ordenadores modernos disponen en cada compartimiento de memoria de lugar para una palabra compuesta por cuatro bytes de ocho bits cada uno. Un elemento para datos numéricos enteros destina la totalidad de una palabra binaria a la representación de cada entero: 152, 59, −6, etcétera. En cambio, los elementos previstos para datos en coma flotante almacenan en una sola palabra binaria un par de números, los correspondientes a exponente y mantisa (que es la parte decimal) de números expresados en notación exponencial, como $3{,}24 \times 10^6$; $21{,}784 \times 10^{26}$; $6{,}101 \times 10^{-15}$, y análogos. Es decir, cada entero sería almacenado mediante un bit de signo más una secuencia de 31 bits, mientras que los números en coma flotante lo serían mediante, pongamos por caso, un bit de signo, una cadena de siete bits, que representarían el exponente, más otra cadena de 24 bits destinados a la mantisa [*véase la ilustración de la página 48*]. En casi todos los ordenadores, la regla adoptada consiste en situar la coma decimal delante de la primera cifra significativa, por lo que el número $3{,}24 \times 10^6$ se representaría $0{,}324 \times 10^7$, y éste, mediante el par de números 7; 324.

Así pues, en los números reales el exponente determina cuántos lugares hacia la izquierda o derecha debería "flotar" la coma decimal si el número hubiera de ser impreso o presentado a la salida. La coma decimal es flotante y no fija con el objeto de comprimir en el espacio de almacenamiento, necesariamente finito de una palabra binaria de longitud fija, el campo de valores más

Algol		IF *X* < 0 THEN *X* := −*X*
APL		*X* ← *X* ⌈ − *X*
Basic	10	IF *X* = > 0 THEN 30
	20	LET *X* = −*X*
	30	. . .
Cobol		IF *X* IS LESS THAN 0 THEN MULTIPLY *X* BY −1 GIVING *X*
Fortran I		IF (*X*) 10, 11, 11
	10	*X* = −*X*
	11	CONTINUE
Fortran IV		IF *X* .LT. 0 THEN *X* = −*X*
Lisp		(SETQ *X* (MAX *X* (MINUS *X*)))
Pascal		IF *X* < 0 THEN *X* := −*X*
PL/I		*X* := MAX (*X*, −*X*)

SECUENCIAS DE PROGRAMA para sustituir un número *X* por su valor absoluto, donde podemos observar algunas diferencias sintácticas entre lenguajes de programación. En Fortran I (la primera versión de Fortran), el enunciado condicional IF(*X*) 10, 11, 11 compara con cero el valor de *X*. Cuando *X* sea menor que cero, el control es transferido al enunciado del programa cuyo número se da en primer lugar (10). Si *X* es igual a cero, el control se transfiere al enunciado que viene en segundo lugar (11). Si *X* es mayor que cero, el control pasa al enunciado citado en tercer lugar (11). Por tanto, si el valor de *X* es negativo, *X* se sustituye por su valor absoluto, − *X*; en los demás casos *X* permanece invariable. Uno de los mecanismos más importantes para control y estructuración de programas es la capacidad de someter a prueba una expresión, actuando después de distintas formas según el resultado. Los lenguajes posteriores al Fortran I disponen de condicionales más refinados; por ejemplo, la construcción Basic que vemos aquí, aunque semejante a la de Fortran, es más fácil de leer. En los lenguajes Algol, Cobol, Fortran IV (reciente versión de Fortran) y Pascal, esta misma idea puede expresarse mucho más concisamente mediante un enunciado IF THEN (Si..., entonces...). Los símbolos < y .LT. significan ambos "menor que". Además, los condicionales de los lenguajes más recientes no sólo permiten comparar números con el cero, sino también ensayar otras muchas condiciones lógicas. En los lenguajes APL, Lisp y PL/I, la función valor absoluto ha sido codificada de manera algo diferente, utilizando subprogramas de estos lenguajes, o sea, funciones intrínsecas a ellos, para comparar dos números y tomar el mayor de ellos. Es decir, mediante una sola palabra clave, como MAX en Lisp, se invoca una cadena de operaciones (almacenadas en una biblioteca de subprogramas) que sirven para determinar el máximo de los valores que se le suministren. En los lenguajes que disponen de esta función "máximo", para sustituir *X* por su valor absoluto basta hacer *X* igual al máximo de *X* y − *X*. (En realidad, todos los lenguajes mostrados aquí disponen también en su biblioteca de subprogramas para calcular la función valor absoluto.) Los fragmentos de programa que vemos revelan asimismo algunas diferencias de notación entre lenguajes de alto nivel. Por ejemplo, el signo : = que aparece en varios de estos lenguajes, la flecha de APL, y la instrucción SETQ de Lisp, sirven todos al mismo propósito que el signo igual de Fortran, a saber, asignar valores a una variable. (Se ha mantenido la notación del lenguaje artificial.

amplio posible. De esta forma, mediante representaciones en coma flotante con exponentes del orden de la centena se consigue almacenar en una única palabra de la memoria números cuya representación como enteros exigiría utilizar miles de bits.

Los elementos enteros de los datos, mientras se mantengan en el reducido ámbito de una palabra binaria, son representados con fidelidad absoluta, y debido a que su precisión no se degrada al efectuar con ellos cálculos sencillos, son utilizados para ciertas tareas de la programación, como las de recuento y sacar índices. Sin embargo, dado que el campo de valores representables mediante coma flotante es tan enormemente mayor que el de enteros, casi todos los cálculos numéricos se realizan con representaciones en coma flotante, a pesar de que su exactitud (que reside en la longitud de la mantisa) sea limitada. Además, los números en coma flotante tienden a perder precisión en el transcurso del cálculo. Por ejemplo, la mantisa del producto de dos números reales, cada una de ellas dotada de 24 bits significativos de mantisa, tendría 48 bits significativos, pero solamente la mitad de éstos (es decir, 24) podrán conservarse y almacenarse. Además, para poder sumar dos números dados en notación exponencial es preciso que sus exponentes sean iguales. Por tanto, al sumar dos números de diferente tamaño dados en coma flotante, hemos de aumentar adecuadamente el exponente del menor de ambos, y su mantisa, convenientemente desplazada. En general, este proceso provoca una pérdida de exactitud de algunos bits.

Casi todos los programadores presumen que la exactitud de los cálculos aritméticos en coma flotante que proporcionan los lenguajes de programación será suficiente para sus necesidades, y, si bien lo normal es que suceda así, también pueden presentarse errores importantes al efectuar cálculos numéricos, provocados por acumulación de pérdidas de exactitud. Muchos de nosotros, al trabajar con calculadoras manuales, hemos podido apreciar errores de este tipo. Los problemas de precisión de los cálculos son objeto de estudio de una de las ramas de las ciencias de computación, el llamado análisis numérico, que se propone hallar los métodos más exactos para representar y manipular datos numéricos.

En ninguno de los dos programas de cálculo de raíces en ecuaciones de segundo grado hay enunciados que declaren explícitamente a qué tipo de datos pertenecen las variables *A, B, C* y *X*, y demás del mismo programa. Ello se debe a que en ciertos lenguajes de programación, y concretamente en Fortran, el compilador asigna un determinado tipo de datos a ciertas variables, aunque no se haya declarado el tipo de éstas. En Fortran, toda variable cuyo nombre comience por *I, J, K, L, M* o *N*, es automáticamente declarada variable entera; todas las demás variables se consideran variables reales, o sea, de coma flotante. Por tanto, todas las variables del programa de raíces cuadráticas fueron declaradas de tipo "flotante". Algunos lenguajes requieren que todas las variables sean declaradas; en otros, como sucede en las últimas versiones de Fortran, la declaración es potestativa. Hay lenguajes de uso general, como el PL/I, que se proyectó teniendo en cuenta que fuese compatible con Fortran, donde se adopta el mismo convenio sobre declaraciones implícitas, si bien las variables del programa de raíces podrían ser declaradas explícitamente mediante el siguiente enunciado de PL/I: DECLARE (*A, B, C, X*) FLOAT.

Tipos de datos. Estructuras

Casi todos los lenguajes de programación son capaces de reconocer al menos otros dos tipos sencillos de datos: datos lógicos, cuya gama de valores es sumamente reducida, y datos de caracteres, cuyo campo es desorbitadamente grande. Las variables llamadas "lógicas" o "booleanas" (en honor del lógico británico George Boole) toman únicamente los dos valores verdadero y falso. Dado que tan gran parte de la programación concierne a elecciones entre distintas alternativas, estas variables tienen importante papel, y suelen servir para prever el almacenamiento de resultados de verificaciones o cálculos, con vistas a empleo posterior. Finalmente, los datos de caracteres, o sea, datos alfabéticos, están compuestos por cadenas de letras del abecedario, más algunos símbolos extra, como paréntesis, corchetes, espacios en blanco, signos de puntuación y otros análogos.

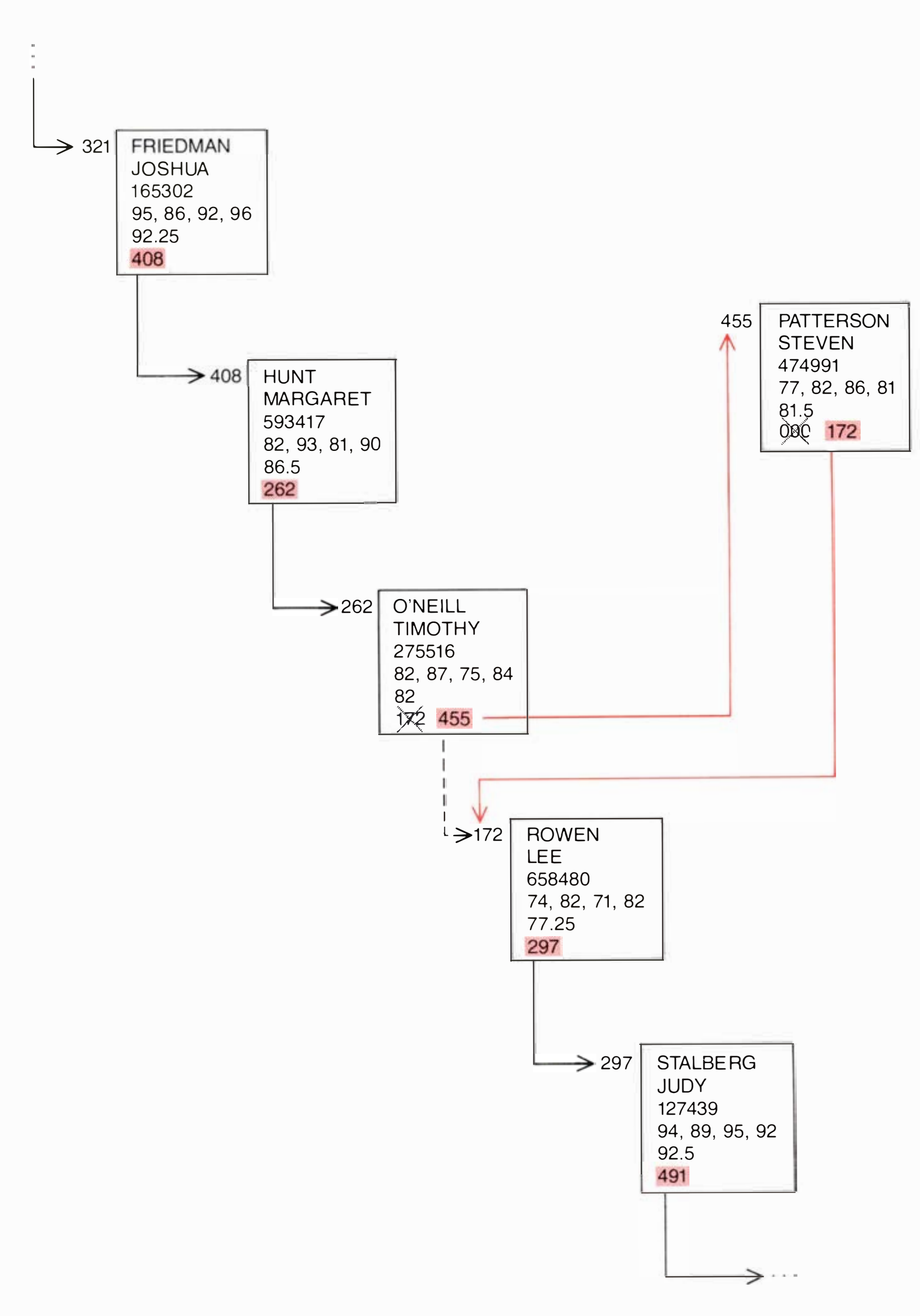
Hay tendencia a pensar que los programas de ordenador tienen sobre todo la finalidad de efectuar cálculos numéricos. Pero suele ocurrir que las operaciones de manipulación de caracteres, composición de formatos e impresión y presentación de resultados, revistan cuando menos la misma importancia. Concretamente, al procesar datos comerciales, los cálculos numéricos precisos suelen tener escasa importancia. La declaración y uso de datos-carácter varía mucho más de un lenguaje a otro que la declaración y uso de datos numéricos, y ello debido fundamentalmente a lo muy variable que puede ser la longitud de los datos-carácter. A pesar de que casi todos los lenguajes de programación solamente están dotados de unos pocos subprogramas sencillos para manipular este tipo de datos, algunos lenguajes especialmente pensados para complejas operaciones de procesado de textos disponen de operaciones especiales muy potentes, a fin de poder trabajar con cadenas de longitud arbitraria. Por ejemplo, en el lenguaje Snobol (anagrama de "string-oriented symbolic language") cuya finalidad primaria es la manipulación de textos, hay operaciones para encajar en el texto pautas de caracteres, y para insertar o reemplazar pautas en cualquier lugar de la cadena. Además, muchos lenguajes de programación están provistos de sublenguajes especiales destinados a especificar los formatos de entrada y salida de datos tanto numéricos como de caracteres.

Una de las principales ventajas que ofrecen los lenguajes de programación sobre los lenguajes de máquina y de ensamblado es la posibilidad de manejar tipos de datos distintos de los previstos explícitamente en los circuitos del ordenador. Por ejemplo, todos los lenguajes ofrecen métodos para representar datos de caracteres de complejidad mucho mayor que la prevista para representación directa en la mayoría de las máquinas. Además, casi todos los lenguajes de programación disponen de mecanismos para utilizar los tipos básicos de datos numéricos, lógicos y alfabéticos, en la construcción de estructuras más complejas. Los lenguajes más ampliamente utilizados están todos ellos preparados para la declaración de formaciones ("arrays"): colecciones ordenadas de elementos individuales de datos del mismo tipo.

Prácticamente todos los lenguajes están equipados para manejar vectores, o sea, formaciones unidimensionales, y matrices, o sea, formaciones bidimensionales; en ciertos lenguajes es posible declarar incluso formaciones de número de dimensiones todavía mayor. Más concretamente, en un programa Fortran podría ser conveniente agrupar 20 puntuaciones, pongamos por caso, las calificaciones de cada estudiante de un grupo de 20, formando con ellas un vector llamado *SCORE*. En Fortran, la declaración DIMENSION *SCORE* (20) sirve para reservar 20 compartimientos consecutivos en la memoria del ordenador, todos ellos identificados por la variable *SCORE*, e individualmente accesibles mediante las referencias *SCORE* (1), *SCORE* (2), y sucesivas. Tal vez fuese conveniente disponer las puntuaciones de cuatro pruebas más su media aritmé-

tica en una matriz de 5 por 20 llamada TESTS. En Algol (de "algorithmic language"), un lenguaje de uso general proyectado como sucesor del Fortran y ampliamente utilizado en Europa, podría declararse una matriz que albergase toda esa información usando el enunciado REAL ARRAY TESTS [1:5, 2:20]. (Otra representación para este tipo de informaciones, más flexible, legible y fiable que ésta, se expondrá más adelante.) Casi todas las versiones de Fortran cuentan con dispositivos para construir formaciones de hasta tres dimensiones, tanto con valores enteros como reales. En PL/I son posibles formaciones de número arbitrario de dimensiones, así como otras estructuras más complejas de tipos mixtos de datos, algunas de las cuales serán examinadas aquí.

Dejemos ahora la declaración de datos en lenguajes de programación, y volvamos a fijarnos en los enunciados ejecutables. Recordemos que éstos son de dos categorías, pudiendo invocar operaciones básicas, que manipulan datos, o funciones de control, que modifican el orden en que deben ser ejecutados los enunciados del programa. Por razones evidentes, las operaciones básicas con que cuentan los lenguajes de programación están íntimamente ligadas a los tipos de datos que pueden ser declarados en tal lenguaje. Así, en Fortran, que contiene pocas estructuras complejas para datos, las operaciones básicas consisten fundamentalmente en las operaciones aritméticas y de comparación habituales entre números, así como operaciones de lectura y almacenamiento de números en la memoria, o de impresión de resultados. Las operaciones para manejar formaciones se limitan a combinar estas operaciones básicas con las de inserción y selección. Por ejemplo, en *SCORE*, el vector con las 20 puntuaciones de exámenes ya descrito, el tercer compartimiento de memoria correspondiente a esta formación quedaría identificado en Fortran mediante la expresión *SCORE* (3). Para insertar un valor en esta posición bastaría entonces la instrucción READ (*SCORE* (3)). Más tarde volveré a fijarme en las operaciones básicas de lenguajes más ricos que el Fortran, después de analizar algunas funciones básicas previstas en casi todos los lenguajes de programación.



LAS LISTAS ENCADENADAS son un método adecuado y flexible para organizar estructuras donde se mezclan datos de distintos tipos, como sucede en los archivos de grandes empresas, o en el registro de alumnos que aquí se ve. Cada expediente contiene el primer apellido y nombre del estudiante, registrados como datos-carácter, el número de identificación personal, registrado como entero, varias calificaciones y su promedio, almacenados como datos en coma flotante, y otro número (*en color*) almacenado como dato de tipo especial, llamado indicador. Las variables de tipo indicador contienen la dirección de un compartimiento de memoria del ordenador, y por ello pueden servir para señalar o hacer mención a toda una estructura compleja, como el expediente de un alumno. En este caso cada indicador contiene la dirección del siguiente expediente en orden alfabético. Una de las ventajas de servirse de una serie de indicadores para crear una lista encadenada es la facilidad con que pueden insertarse o eliminarse informes. Para insertar en una lista encadenada un expediente basta cambiar un par de indicadores.

Ensayo e iteración

Aunque ni las operaciones de control ni las operaciones básicas sean en Fortran demasiado refinadas, sí son representativas de las funciones de control existentes en todo lenguaje de programación. Por ejemplo, la posibilidad de ensayar una relación y causar que la acción siga diferentes cursos de acuerdo con los posibles resultados es seguramente uno de los mecanismos más importantes para estructurar un programa. En Fortran, el enunciado condicional IF sirve tal propósito, y bajo distintas formas, vuelve a estar presente en muchos lenguajes. En el programa de las raíces el enunciado IF solamente podía servir para comparar con cero el valor de expresiones variables, pero en versiones posteriores de Fortran, y en lenguajes de programación más modernos, son posibles enunciados condicionales mucho más elaborados, capaces de ensayar funciones numéricas cualesquiera. Y en algunos lenguajes modernos pueden ensayarse condiciones lógicas arbitrarias. Por ejemplo, el PL/I permite la comparación de estructuras, y el Snobol dispone, entre sus operaciones lógicas fundamentales, de mecanismos muy perfeccionados para encajar pautas. Numero-

sos lenguajes cuentan asimismo con una condicional generalizada, llamada enunciado de caso, que sirve para especificar acciones individuales para cada una de muchas situaciones posibles.

Una noción casi tan fundamental como el ensayo de variables a fin de determinar la estructura de los programas es la noción de iteración o repetición. Todos los lenguajes disponen de enunciados de control para iteración que, al igual que los enunciados condicionales crean métodos para elegir una de entre varias secuencias de instrucciones, son capaces de establecer procedimientos para ejecutar repetidamente secuencias de instrucciones. El ejemplo más sencillo de estructura de control iterativo lo ofrece el enunciado DO en Fortran. Examinemos su papel en el siguiente programa, ideado para construir un vector *SCORE* que contenga las calificaciones de 20 exámenes, y calcule después su promedio:

```
      DIMENSION SCORE(20)
      DO 46 INDEX = 1, 20
46    READ (SCORE(INDEX))
      TOTAL = 0.0
      DO 78 INDEX = 1, 20
78    TOTAL = TOTAL
         + SCORE(INDEX)
      AVERAGE = TOTAL/20.0
```

El enunciado DO 46 *INDEX* = 1, 20 especifica que todos los enunciados subsiguientes, hasta el enunciado 46 inclusive, han de ser ejecutados iterativamente, tomando la variable *INDEX* los valores de 1 a 20, uno por uno. (En este ejemplo sólo hay un enunciado, el propio 46). O sea, el computador ejecuta en primer lugar READ (*SCORE*(1)), seguidamente, READ (*SCORE*(2)), y así sucesivamente. Una vez que se ha dado entrada en el vector a la última de las 20 puntuaciones, se pone a 0.0 la variable *TOTAL*, y seguidamente el programa inicia otro ciclo DO parecido encargado de sumar iterativamente las 20 puntuaciones, para luego calcular su promedio. (Los dos enunciados DO de este programa podrían haberse sustituido por construcciones basadas en ensayos IF y enunciados GOTO, pero el programa resultante hubiera sido mucho menos claro y conciso.)

Operatoria con formaciones

En todos los lenguajes de programación se dispone de mecanismos iterativos semejantes al enunciado DO de Fortran; lenguajes más recientes que el Fortran contienen estructuras iterativas mucho más ricas. Algunos lenguajes cuentan también con la posibilidad de invocar operaciones básicas, que realizan las mismas funciones que complicadas estructuras iterativas de otros lenguajes, a través de un único enunciado. Es evidente que la capacidad de computación de un lenguaje queda muy reforzada cuando dispone de recursos para actuar sobre grandes estructuras de datos; así, por ejemplo, el lenguaje PL/I está dotado de considerable número de funciones especiales destinadas a operar sobre formaciones de datos tales como el vector *SCORE*. En PL/I, para codificar el algoritmo iterativo de lectura y promediación de 20 puntuaciones sería suficiente el conciso programa que damos a continuación:

```
DECLARE SCORE(20)
GET LIST (SCORE(I) DO
        I = 1 TO 20)
AVERAGE = SUM (SCORE)/20
```

En PL/I, la instrucción GET LIST es la equivalente de la instrucción READ de Fortran. Aunque el ciclo DO de lectura de datos y formación del vector ha sido ahora formulado más concisamente, en esencia sigue siendo idéntico al que vemos en el programa Fortran. En cambio, SUM es el nombre de un subprograma de la biblioteca de PL/I, encargado de calcular la suma total de los elementos de una formación que le es entregada como entrada, con lo que se evita la necesidad de construcciones iterativas.

En lo concerniente a manipulación de formaciones, hay un lenguaje muchísimo más evolucionado –de hecho, el más refinado de los lenguajes de programación en lo que a este aspecto se refiere– llamado APL (de "a programming language"). El potente lenguaje APL se utiliza frecuentemente en diversidad de tareas de programación, que van desde los cálculos de proyectos de ingeniería hasta los cómputos seminuméricos requeridos en planificación empresarial. En este lenguaje ha sido integrado un número verdaderamente grande de operaciones específicas sobre formaciones, entre ellas, varias capaces de reemplazar los enunciados iterativos, y se han dedicado grandes esfuerzos para detallar las formas en que estas operaciones primitivas pueden ser conjuntadas para formar expresiones todavía más complejas. En consecuencia, es posible formular ciertas clases de cómputos más concisamente en APL que en ningún otro lenguaje de programación. Observemos la siguiente versión APL del programa de lectura y cómputo del promedio de calificaciones:

```
SCORE ← ⎕
AVERAGE ← (+/SCORE) ÷ ρSCORE
```

En APL, el símbolo ← se utiliza en lugar del signo igual, que en casi todos los lenguajes sirve para asignar valores a las variables. El símbolo ⎕ denota la operación de lectura de valores mediante un dispositivo de entrada, más el subsiguiente almacenamiento en la memoria. (Para la programación en APL se dispone de terminales e impresoras con signos tipográficos especiales.) La operación +/, que realiza en APL la misma función que el subprograma SUM de PL/I, es una de las muchas operaciones compuestas de que dispone este lenguaje. Otra operación fundamental es ρ que calcula la longitud del vector *SCORE*. Por tanto, el segundo enunciado del programa sirve para hallar la suma total de los elementos de *SCORE* y dividir esta suma entre el número de ellos, con lo que el promedio de estos elementos es atribuido a la variable *AVERAGE*.

Así pues, en este programa APL cada una de las secuencias iterativas de la redacción en Fortran se ha sustituido por un único enunciado. Observemos que este programa en APL no es solamente más conciso que el otro, sino también mucho más flexible: como nunca ha sido necesario asignarle a *SCORE* una longitud fija, el mismo programa podría utilizarse para calcular la media aritmética de cualquier colección de valores de entrada. Uno de los inconvenientes que presenta la gran atención dedicada a las formaciones en el lenguaje APL es que los programadores que lo utilizan propenden a formular la solución de problemas de cálculo mediante series de operaciones ejecutadas sobre formaciones, incluso cuando así formulada la solución resulte totalmente artificiosa. Como ha hecho notar el lingüista Benjamin Lee Whorf, las construcciones del lenguaje natural que utiliza cada persona ejercen marcados efectos sobre la forma de pensar de esa persona. En programación, no cabe duda de que la elección de lenguaje por la que opte el programador tendrá importantes consecuencias al proceder a redactar el programa.

Estructuración de datos mixtos

Todas las estructuras de datos que hemos examinado hasta ahora contenían elementos de datos de un único tipo, pero en muchas situaciones es necesario manejar simultáneamente varias clases de datos diferentes. Por ejemplo, en el sistema de archivo de una universidad, la ficha de cada alumno de un determinado curso podría quizá componerse del nombre del alumno, registrado mediante una secuencia de caracteres al-

fabéticos, su número de identificación personal, almacenado como número entero, y después, diversas calificaciones, consignadas como números en coma flotante. Los archivos computerizados de una gran organización comercial podrían contener cientos de miles de informaciones de distintas clases, cada una de diferente tipo y formato. Por consiguiente, los lenguajes de programación proyectados para tales aplicaciones dedican menor atención a la posibilidad de ejecutar complejos cálculos numéricos que a disponer de técnicas para almacenar, organizar y recuperar enormes cantidades de datos.

El lenguaje más difundido con vistas al procesado de datos comerciales es el llamado Cobol (de "common business-oriented language"). El lenguaje Cobol es capaz de manejar grandes cantidades de datos, y realizar los tipos –bastante elementales– de operaciones matemáticas necesarias en tareas de contabilidad, como la preparación de nóminas. Dispone además de amplios recursos para estructurar información y de sistemas de salida para generar informes. Además, como el Cobol fue específicamente proyectado para las necesidades de procesado de datos de la vida ordinaria, se quiso mantenerlo más cercano al idioma inglés de lo que están la mayoría de lenguajes, y por ello su aspecto es bastante diferente de los demás lenguajes.

En la actualidad, muchas grandes organizaciones no se limitan exclusivamente a lenguajes de proceso de datos como Cobol y PL/I (proyectado este último con la intención de suceder a la vez al Cobol y al Fortran) para cubrir sus necesidades de programación, sino que utilizan estos lenguajes en conjunción con grandes colecciones de programas autónomos de proceso de datos, denominados sistemas de gestión de datos-base. Las manipulaciones de datos que estos programas llevan a cabo están todas ellas basadas en métodos fijos para estructurar, o representar, grandes cantidades de datos en el seno de un sistema computador. Se consigue acceder a los subprogramas de datos-base a través de las instrucciones de llamada a subprogramas realizadas en Cobol o PL/I, con lo que a partir de datos estructurados conforme a los convenios de un sistema de datos-base determinado, puede crearse nuevo soporte lógico en estos lenguajes, que ahora se adapta ya exactamente a las necesidades de la organización. No es posible dentro de los límites de este artículo echar siquiera una ojeada a la cuestión de gerencia de datos-base, aunque sí es posible captar en alguna medida en qué consiste el problema observando cómo pueden manejarse datos en PL/I. Salvo los más antiguos lenguajes de programación, todos ofrecen mecanismos comparables para la manipulación de datos.

Uno de los dispositivos más importantes en la programación de datos no numéricos son los llamados indicadores ("pointers"): variables cuyo valor es la dirección numérica de otro compartimiento de memoria. Por lo general, los indicadores se utilizan para señalar o hacer referencia a la totalidad de una compleja estructura de datos, y constituyen un poderoso instrumento para organizar colecciones de tales estructuras. Por ejemplo, en una relación alfabética de expedientes de alumnos de un curso académico, la ficha de cada alumno podría contener una variable indicadora que contuviera la dirección de la siguiente ficha del archivo. Una colección de tales informes, conectados por este procedimiento, se denomina lista encadenada.

Listas encadenadas

Para organizar estructuras complejas de datos, las listas encadenadas son instrumentos mucho más versátiles que, pongamos por caso, las formaciones. Para organizar, mediante una formación, una colección de calificaciones de alumnos, es necesario especificar al principio la longitud de la formación. Así pues, si se matriculan en ese curso

LAS TORRES DE HANOI (*a*) son un rompecabezas que pide transferir a la varilla *C* la pila de aros inserta en el vástago *A*, moviendo sólo un aro cada vez, y sin colocar ningún anillo sobre otro de diámetro inferior. Para calcular el número *HANOI*(*N*) de movimientos precisos para resolver el problema en el caso de *N* aros podemos servirnos de un programa recurrente. La recurrencia es uno de los diversos mecanismos de control basados en cálculos repetitivos, que son de gran importancia para estructurar programas. Los procesos recurrentes se caracterizan por referirse a sí mismos; en este caso, la clave para calcular *HANOI*(*N*) consiste en observar que si el problema pudiera resolverse para *N* – 1 anillos, podría también resolverse para *N* aros. Por tanto, *HANOI*(*N*) puede expresarse en función de *HANOI*(*N* – 1). Más concretamente, dada una solución del problema en el caso de *N* – 1 anillos, tal solución podría utilizarse (*b*) para llevar los *N* – 1 aros superiores (*en color*) desde el vástago *A* hasta el *B*, proceso que exige *HANOI*(*N* – 1) movimientos. Después, el aro máximo puede ser llevado desde *A* hasta *C* en un movimiento (*c*), y a continuación, la solución para *N* – 1 aros vuelve a servir para llevar los *N* – 1 aros desde el vástago *B* al *C*, consumiendo otros *HANOI*(*N* – 1) movimientos (*d*). Así pues, *HANOI*(*N*) es igual a 2HANOI*(*N* – 1) + 1. Para ejecutar en ordenador esta fórmula recurrente basta especificar el caso *N* = 1, en que *HANOI*(1) es igual a 1. Por ejemplo, en PL/I el enunciado *HANOI*(*N*) = IF *N* = 1 THEN 1 ELSE 2**HANOI*(*N* – 1) + 1 sería suficiente para calcular el número de movimientos precisos que se requieren para resolver el problema de las Torres de Hanoi con *N* aros.**

más alumnos de lo previsto, sería necesario reorganizar completamente el archivo. Además, aunque en la formación quedase espacio disponible, cada vez que se inserta una nueva ficha es necesario desplazar todos los informes que la siguen en orden alfabético a nuevas posiciones de la formación. Con una lista encadenada no es preciso especificar por adelantado su longitud, y la inserción de nuevos expedientes requiere solamente cambiar un par de indicadores [*véase la ilustración de la página 52*].

Un ejemplo ayudará a ver más claramente algunas de estas ideas. Los expedientes de alumnos del archivo correspondiente a un curso podrían declararse en PL/I de la forma siguiente:

```
DECLARE
 1 STUDENTRECORD
   BASED (STUDENT)
   2 NAME
     3 SURNAME CHARACTER (20)
     3 FIRST CHARACTER (10)
   2 STUDENTNUMBER FIXED
   2 EXAMS (4)
   2 AVERAGE
   2 NEXT POINTER
```

Esta declaración especifica que cada expediente será estructurado en tres niveles, siendo el superior de ellos el propio registro de tipo mixto *STUDENTRECORD*. Cinco distintos elementos de datos constituyen el segundo nivel, entre ellos, el nombre del alumno, representado mediante dos elementos del tercer nivel (un apellido de hasta 20 caracteres y el nombre de pila, de hasta 10 caracteres), el número de identificación del alumno, representado en forma de entero, un vector de cuatro calificaciones de exámenes, llamado *EXAMS*, y el indicador *NEXT*. En vista del convenio PL/I sobre declaración implícita de variables, las cuatro calificaciones, y su promedio, *AVERAGE* (otro de los elementos del segundo nivel), son números en coma flotante.

El vocablo BASED del PL/I, que figura en la segunda línea de la declaración, especifica que la sección de programa llamada *STUDENTRECORD* ha de servir como plantilla o modelo para organizar cada nuevo expediente que haya de ser generado para archivo del curso. La variable *STUDENT*, que figura entre paréntesis después de BASED, está implícitamente declarada como indicador destinado a contener la dirección de memoria del comienzo de cada nuevo expediente del archivo conforme éste va siendo creado. (*STUDENT* es una variable normalizada de tipo indicador que, como se verá más adelante, puede también explotarse para acceder a la información contenida en el expediente del alumno.)

Los lenguajes que han de manejar complejas estructuras de datos, como expedientes académicos, han de contar con recursos para manipular no sólo las estructuras, sino también los datos individuales contenidos en ellas. Mediante indicadores se consigue acceder a cualquier nivel de una estructura, como muestra el siguiente programa de PL/I, encargado de localizar el apellido "JONES" en la lista encadenada de expedientes de alumnos. (En PL/I se usan las comillas para distinguir cadenas de caracteres de nombres de variables.)

```
LOOP: IF STUDENT→SURNAME
        = "JONES"
      THEN STUDENT
        = STUDENT→NEXT
      GO TO LOOP
      END
```

En este programa, *LOOP* es un enunciado-etiqueta, que forma parte del ciclo iterativo creado por la construcción IF THEN (si..., entonces...), que se extiende hasta el enunciado END. Más concretamente, en PL/I un enunciado IF THEN especifica que siempre que se satisfaga la condición dada en él, habrán de ejecutarse todos los consecutivos, incluído el correspondiente enunciado END. En nuestro ejemplo, la condición a cumplir es *STUDENT* → *SURNAME* ≠ "JONES". *STUDENT* — *SURNAME* identifica el elemento *SURNAME* (apellido) en el informe indicado por *STUDENT*. Si el informe señalado por *STUDENT* no contiene en *SURNAME* el valor deseado, el valor de la variable *STUDENT* es reemplazado por el valor de *STUDENT* — *NEXT*, o sea, el valor de *NEXT* en el informe señalado por *STUDENT*. Cuando la condición mencionada en el enunciado IF no se cumpla, el control pasará al enunciado consecutivo a *END*. De esta forma, el proceso se reitera hasta que el valor "JONES" sea localizado.

La idea de situar dentro de una estructura de registro un indicador que señale hacia otra estructura de registro es muy potente, y por ello se utiliza en variedad de casos. Mediante indicadores pueden crearse también otras estructuras, más complejas que las listas encadenadas. Por ejemplo, se podrían declarar en cada informe dos indicadores, llamados, verbigracia, *LEFT* y *RIGHT* (izquierda y derecha), y disponer los datos en árbol binario (o sea, un grafo arbóreo, en el que de un nudo nunca parten más de dos ramas). La construcción y manipulación de estas estructuras complejas se llama procesado de listas, tipo de programación al que están especialmente destinados lenguajes como el Lisp (de "list processor").

Iteración indefinida

En muchas situaciones de la programación es deseable disponer de una cadena de instrucciones que deba repetirse, no durante un número finito y predeterminado de veces, sino hasta que se alcance una determinada condición, independientemente del número de iteraciones que sean precisas. Casi todo el mundo conoce ya este tipo de situaciones, tan corrientes en libros de cocina: batir hasta igualar la mezcla, calentar hasta que hierva, etcétera. En programación, un ejemplo típico consiste en ir repasando una lista encadenada, como en el ejemplo recién descrito, hasta encontrar el informe del estudiante llamado Jones. En realidad, para la estructuración de programas, esta iteración de tipo indefinido es tan importante como lo sea la iteración indiciada, y en muchos lenguajes se cuenta con dispositivos de control cuya finalidad es poder expresar más fácilmente iteraciones indefinidas. Fijémonos en la aplicación del enunciado de control llamado DO WHILE, en PL/I, con el que podemos materializar un sencillo algoritmo iterativo para calcular raíces cuadradas. El algoritmo, ideado por Isaac Newton, comienza por conjeturar que la raíz cuadrada del número dado es la mitad de dicho número, y prosigue después haciendo tanteos más y más atinados, hasta que se obtenga un valor aceptable. Al concretar este algoritmo de iteración indefinida mediante el siguiente programa de PL/I se consigue un valor de la raíz cuadrada del número propuesto, tal que su cuadrado se diferencia del dato en menos de una diezmilésima. (Aquí hemos presentado el algoritmo en forma de subprograma, para poner de manifiesto como se especifica un subprograma en el lenguaje PL/I.)

```
SQRT PROCEDURE (GIVEN)
    RETURNS (FLOAT)
    DECLARE GUESS FLOAT
    GUESS = GIVEN/2
  DO WHILE
  ABS (GUESS**2 − GIVEN) > .0001
  GUESS = GUESS −
  (GUESS**2 − GIVEN)/(2*GUESS)
  END
     RETURN (GUESS)
END SQRT
```

En PL/I el término PROCEDURE de la primera línea del programa especifica que la variable *SQRT* es el nombre de un subprograma al que deberá suministrársele un valor para la variable *GIVEN*

procedente del programa principal. La segunda línea declara que el valor que será devuelto al programa principal será un número dado en coma flotante. Entonces, una vez establecido el primer valor a tantear para la raíz cuadrada de *GIVEN*, el programa da entrada al ciclo DO WHILE, que se extiende hasta el primer enunciado END del programa. El ciclo realiza la función de ir tanteando distintos valores, y comparar la diferencia entre *GIVEN* y el cuadrado de cada *GUESS* con 1/10.000, o sea, con 0,0001. (ABS es una función especial de la biblioteca de PL/I, que calcula el valor absoluto de la expresión entre paréntesis; > es el símbolo de "mayor que" en PL/I.) Cuando se alcanza un valor aceptable para la raíz cuadrada de *GIVEN*, el control sale del ciclo iterativo, se devuelve un valor al programa principal, y el subprograma termina. La iteración indefinida es instrumento poderoso, que contribuye considerablemente a reforzar la potencia de todos los lenguajes de programación. Tal como sugiere el ejemplo de búsqueda de un dato contenido en una lista encadenada, las estructuras de iteración indefinida son aplicadas frecuentemente, no sólo en problemas numéricos sino también en otros no numéricos.

Recurrencia

El PL/I y otros muchos lenguajes de programación incorporan también una forma especial de iteración indefinida, llamada recurrencia, o recursión. Un proceso es recurrente cuando hace mención de sí mismo; uno de los ejemplos más conocidos de definición por recurrencia es la función factorial, $N!$. Es posible definir directamente esta función, sin recurrencia, tomando $[N! = 1 \times 2 \times \ldots N]$ (o sea, el producto de todos los enteros positivos hasta N inclusive), definición que podemos transcribir mediante el siguiente programa de PL/I:

```
PRODUCT = 1
DO INDEX = 1 TO N
PRODUCT = PRODUCT* INDEX
END
```

No obstante, esta misma noción queda definida por recurrencia poniendo $N! = N^*(N-1)!$. Sustituyendo sucesivamente en la fórmula, puede comprobarse que $N!$ resulta igual a $N^*(N-1)^*(N-2)!$, que a su vez es igual a $N^*(N-1)^*(N-2)^*(N-3)!$, y así sucesivamente. Este algoritmo no está todavía preparado para ser sometido al ordenador, porque implícitamente supone que el proceso debe terminar antes de que N sea igual a 1. (De lo contrario, el valor final de la función factorial resultaría siempre igual a 0.) Es decir, el valor $N = 1$ ha de tratarse como caso particular. En PL/I, ello se consigue muy cómodamente mediante la construcción IF THEN ELSE (si..., entonces..., en caso contrario...), que es ampliación de la estructura de control IF THEN, ya estudiada. (Este enunciado condicional es semejante al IF de Fortran, con la diferencia de que las acciones alternativas que especifica no figuran en enunciados posteriores, presumiblemente muy alejados, sino que constan en el propio enunciado IF THEN ELSE. Tal construcción hace que el programa sea mucho más legible; por ello figura en todos los lenguajes modernos.)

Es ahora posible construir un programa recurrente, encargado de calcular la factorial de N, como sigue:

$N! =$ IF $N = 1$ THEN 1 ELSE $N^*(N-1)!$

La versión recurrente (que calcula $N!$ descendiendo desde N hasta 1, en lugar de ascender de 1 a N) es más breve que la versión de iteración simple, y quizá de más fácil lectura, pero no mucho más cómoda. Para captar mejor la importancia que en programación revisten los métodos recurrentes, analizaremos un cálculo algo más complicado.

Fijémonos en el clásico rompecabezas de las "Torres de Hanoi" [*véase la ilustración de la página 54*]. En él se apilan N anillos de distinto diámetro exterior en orden de tamaños decrecientes (de abajo arriba), ensartados en uno de los vástagos *A*, *B* y *C*. El objetivo del problema consiste en llevar la fila de discos desde el vástago *A* hasta el vástago *C*, moviendo solamente un anillo cada vez, y sin colocar nunca un anillo sobre otro de diámetro menor. ¿Cuántos movimientos serían suficientes para resolver el problema, siendo el número N de anillos conocido, pero arbitrario? Si tuviésemos que preparar un programa de ordenador para resolver esta cuestión, quedaría clara la ventaja fundamental de la programación recurrente, a saber, que con frecuencia es posible resolver un problema complicado descomponiéndolo en problemas análogos, pero de tamaño menor.

Incluso aplicando la estrategia más eficiente, cuando el número N de anillos sea moderadamente grande, para terminar la tarea pedida por el rompecabezas son necesarios un número de movimientos francamente grande. La clave para resolver el problema reside en que si fuera posible solucionar el problema con $N-1$ anillos entonces podríamos resolverlos con N. Concretamente, dada una pila de N anillos, podríamos aplicar la técnica de transferencia de $N-1$ anillos al objeto de transferir los $N-1$ aros superiores desde la varilla *A* hasta la *B*; entonces el anillo más bajo, que es el mayor de todos, podría pasarse al vástago *C*, y de nuevo podríamos utilizar la técnica de traslado de $N-1$ aros para llevarlos desde la varilla *B* a la *C*. Si llamamos *HANOI*$(N-1)$ al número de movimientos necesarios para resolver el problema con $N-1$ anillos, entonces el número *HANOI*(N) correspondiente a la solución con N aros será igual a *HANOI*$(N-1)$, más 1 (necesario para desplazar el anillo situado más abajo), más *HANOI*$(N-1)$. Por consiguiente, *HANOI*(N) es igual a $2^*HANOI(N-1)+1$. Al igual que antes, no es todavía factible procesar la fórmula en el ordenador, porque el caso $N = 1$ debe tratarse aparte. Así se hace en el siguiente programa recurrente, encargado de calcular el número de pasos necesarios para resolver el problema de las Torres:

```
HANOI(N) = IF N = 1
   THEN 1
   ELSE 2*HANOI(N - 1) + 1
```

Es importante darse cuenta de que en este ejemplo el método de recurrencia no sólo ha proporcionado una forma sencilla de enunciar la solución del problema, sino también el principal método de análisis para deducir la solución. La verdad es que hay gran variedad de problemas (particularmente en los campos de la inteligencia artificial y del cálculo simbólico) que se resuelven mejor por métodos de recurrencia que de ninguna otra forma. Por ejemplo, para dar las reglas de derivación de funciones matemáticas, lo mejor es definirlas por recurrencia; por este motivo, los programas para derivar formalmente expresiones simbólicas suelen apoyarse en técnicas de recurrencia. Otro tipo de programas que suelen redactarse recursivamente son los compiladores, porque la sintaxis de las expresiones aritméticas puede especificarse mediante un reducido sistema de reglas recursivas (semejantes a las utilizadas para definir la gramática del lenguaje natural), que pueden aplicarse al análisis y traducción de programas.

El lenguaje que más se apoya en métodos recursivos es el llamado Lisp. Este lenguaje puede ser definido mediante un elegante y reducido sistema de reglas de recurrencia, característica que a veces le confiere ventajas sobre otros lenguajes provistos de operaciones más potentes. Concretamente, es posible definir totalmente el Lisp mediante un pequeño número de operaciones a efectuar sobre árboles binarios de símbolos, más un sistema de expresiones condicionales, y

la noción de recurrencia. Además, dado que los programas de Lisp se representan a su vez mediante listas de tipo Lisp, no resulta difícil diseñar programas en Lisp para redacción y lectura de otros programas en Lisp. Esta posibilidad ha demostrado ya su utilidad en ciertas aplicaciones de computación especiales, y sin duda llegará a ser más importante conforme progresen los métodos para obtener sistemas de programación más automáticos.

Normalización de programas

No cabe duda de que el desarrollo de lenguajes de programación de alto nivel a lo largo del último cuarto de siglo ha sido un importante factor causal de la proliferación de la tecnología de ordenador por toda la sociedad moderna. No obstante, en ciertos aspectos estos lenguajes son todavía bastante rudimentarios, y en laboratorios diseminados por todo el mundo se está desarrollando mucha investigación dirigida a crear una nueva generación de lenguajes de programación más potentes y fiables. Un rasgo que caracteriza esta tendencia evolutiva es el esfuerzo orientado a la generación de normas de programación.

Cuando por primera vez se pusieron a punto lenguajes de programación de alto nivel, la opinión general era que con ellos se conseguiría independizar los programas de las máquinas que hubieran de utilizarlos. O sea, aunque un programa hubiese sido redactado para su ejecución en una determinada máquina, se pensaba que sería posible servirse de él en otra máquina cualquiera sin más que utilizar el compilador adecuado. Con la salvedad parcial de la programación en Cobol, no ha resultado ser así. Casi ningún programa puede ser fácilmente trasladado de una máquina a otra, aunque teóricamente ésta admita el mismo lenguaje. Ello se debe fundamentalmente a pequeñas variaciones en la materialización de los lenguajes. Estas diferencias, que pueden impedir que un programa funcione en computadores distintos, o que si lo hace, no opere eficientemente, van desde cuestiones triviales de notación (como las relativas al uso de paréntesis para encerrar expresiones variables de los enunciados), hasta profundos problemas matemáticos (por ejemplo, relativos al sistema de reglas de redondeo de números en aritmética). Para resolver estos problemas sería necesario poner a punto lenguajes normalizados tan eficaces que corten de raíz toda tentativa de modificarlos.

Hay en la actualidad muchos potentes ordenadores cuyo funcionamiento imita al de máquinas 20 años más antiguas, ya sea porque no resulte rentable redactar para ellos nuevos programas de funcionamiento eficiente, ya porque nadie comprende lo suficientemente a fondo los programas como para redactarlos otra vez. El Gobierno Federal norteamericano, que todos los años invierte sumas astronómicas en ordenadores y programas, ha sido una de las principales fuerzas que propugnan el desarrollo de lenguajes normalizados para programación. Sobre esta cuestión está desplegándose gran actividad. Durante estos últimos años, el Departamento de Defensa ha contratado una considerable parte de los expertos en programación de todo el mundo, con el propósito de poner a punto un lenguaje normalizado para programación de tareas de control en tiempo real. (En la programación en tiempo real los resultados de los cálculos son utilizados para influir sobre procesos que se están desarrollando en ese momento, tales como el funcionamiento de una aeronave.) Este lenguaje, llamado Ada (en honor de lady Ada Lovelace, hija de Lord Byron, que trabajó con Charles Babbage en el ingenio analítico de éste), ha sufrido ya una docena de iteraciones, y en la actualidad parece estar listo para ser lanzado.

Otro de los problemas que presentan los actuales lenguajes es que ofrecen comparativamente pocos medios para certificar el comportamiento de un programa. Ciertas funciones críticas, como el control y transporte de energía, o la evaluación de amenazas a la seguridad nacional están actualmente confiados a extensos y complejos programas de ordenador, y sería muy deseable poder estar seguros de que estos programas funcionan correctamente. Uno de los métodos propuestos para reforzar la verificabilidad de programas consistiría en ampliar muchísimo los dispositivos de comprobación que proporcionan las declaraciones de datos. Por ejemplo, en la declaración PL/I de expediente estudiantil anteriormente presentada, la variable *NEXT* fue simplemente declarada como indicador, a pesar de que su objetivo era solamente señalar a estructuras que tuvieran la forma *STUDENTRECORD* exacta. En un lenguaje más estricto llamado Pascal (en honor de Blaise Pascal), hubiera sido necesario especificar exactamente hacia qué tipo de estructuras debería señalar *NEXT*, y el compilador iría comprobando las declaraciones, para garantizar que no se cometen errores. (El lenguaje Pascal es relativamente nuevo y sencillo, y carga el acento en la claridad de expresión.)

El sistemático empleo de declaraciones puede conducir a programas más complejos, que exigirían utilizar subprogramas casi idénticos para operar sobre distintas combinaciones de tipos de datos. En el departamento de ciencias de computación de la Universidad de Rochester, mis colegas y yo mismo estamos experimentando diversos mecanismos destinados a especificar "propiedades" de elementos de datos, que permitan evitar el incremento de complejidad al parecer indisoluble del rigor de exposición. Empero, mediante dispositivos de comprobación de este tipo solamente podrían detectarse ciertas clases de errores de programación y, desde luego, tales mecanismos nunca podrán servir para verificar que un programa satisface completamente todos sus objetivos. En muchos laboratorios se están estudiando otros métodos de mayor alcance, pero habrá de transcurrir algún tiempo hasta que se disponga de algún método práctico y utilizable.

Otro procedimiento para crear programas más dignos de confianza consiste en construirlos a partir de bloques modulares. Al utilizar la función SQRT en el programa de cálculo de raíces de ecuaciones de segundo grado quedó de manifiesto que los detalles de un cálculo pueden ser independientes de la aplicación que se dé a sus resultados. Los programas modulares son, en esencia, generalización de esta idea. Como modelo de lenguaje pensado para simplificar la aplicación de esta idea tenemos el llamado Simula (de "simulation language"), que fue puesto a punto en Noruega con el propósito de simular sistemas como el flujo de tráfico. En Simula, cada objeto interesante (una intersección de carreteras, pongamos por caso) se representa mediante un módulo individual, provisto de sus propios datos y subprogramas. Los expedientes de alumnos antes descritos podrían convertirse en módulos modificando su definición, de forma que contuvieran rutinas de impresión, puesta al día, y otras análogas. Los programas que precisasen hacerse con información del archivo se limitarían a invocar dichas rutinas.

La sustitución por módulos de las estructuras de datos tendría el mismo efecto que asignar a una sala de archivo un archivero capaz de contestar ciertas preguntas concretas. Al organizar el archivo de esta forma podríamos servirnos de la información almacenada en las estructuras de datos sin tener que conocer con detalle su estructura interna; ello permite construir sistemas de archivo capaces de asegurar mayor protección a informaciones reservadas o confidenciales. Además, es mucho más fácil certifi-

car el correcto funcionamiento de secciones breves y autónomas de un programa que la totalidad de un programa largo y complejo; por este motivo, los programas modulares son, en general, más fiables. Gran parte de mi propio trabajo está dedicado a lenguajes modulares, y en particular a su adecuación al procesamiento distribuido y a las redes de computadores.

Tendencias actuales

Además de las investigaciones que ya he mencionado, se está trabajando actualmente en lenguajes de programación (llamados lenguajes de muy alto nivel) que permitan al usuario manejar directamente nociones ligadas al problema de que se trate (por ejemplo, la lista de una clase, o una serie de expresiones matemáticas) sin tener que preocuparse de cómo tales conceptos son representados por el ordenador. Otra tendencia moderna a destacar es que al programador se le atribuyen cada vez más recursos de cómputo para facilitarle la tarea. Aspecto importante de esta tendencia ha sido la aparición de "ordenadores personales" (construidos muchas veces para trabajar en un lenguaje de programación concreto, como el Lisp o el Pascal), proyectados con la finalidad de dotar a un solo programador del mismo nivel de potencia de cálculo que tenía hace sólo algunos años un laboratorio entero. Estas nuevas máquinas permiten también al programador trabajar simultáneamente en varios aspectos de un problema, y poder todavía supervisar cómo se desarrolla cada cálculo. Además, hoy en día se están utilizando cada vez más medios de gestión de datos-base para coordinar la labor de grandes equipos de programadores.

En razón del papel cada vez más importante que tiene asignado el procesamiento distribuido de datos a través de una red de ordenadores, existe actualmente gran interés por conseguir lenguajes de programación que faciliten el trabajo simultáneo con varias máquinas. Gracias a los revolucionarios progresos en la tecnología de circuitos integrados, empieza a ser práctico materializar en la circuitería permanente del ordenador más y más recursos de los lenguajes de programación; tales avances técnicos están provocando que los diseños experimentales de nuevos ordenadores sean radicalmente distintos de los existentes. Todas estas tendencias parecen indicar que en su segundo cuarto de siglo el desarrollo de lenguaje de programación será tan interesante y prometedor como lo fue durante el primero.

Neandertales

Florecieron desde el occidente de Europa hasta el Asia central en un período comprendido entre los 75.000 y los 35.000 años de antigüedad. Sus diferencias con grupos humanos posteriores no son tan grandes como se venía afirmando

Erik Trinkaus y William W. Howells

Los Neandertales se reconocieron por vez primera en 1856 cuando unos obreros encontraron huesos humanos fósiles en el valle de Neander, cerca de Düsseldorf en Alemania. En aquella época, y aún más tarde, la existencia de un hombre primitivo distinto del actual era tan impensable que los Neandertales se contemplaron como variantes anómalas del hombre actual, o hasta como seres diferentes de los humanos. De este modo acabaron por ser clasificados no como miembros de nuestra propia especie, *Homo sapiens*, sino de una especie distinta, *Homo neanderthalensis*.

Hoy día no podemos considerar a los Neandertales ni siquiera representantes de la humanidad primitiva. Aparecieron mucho después que lo hubieran hecho otros miembros del género *Homo*, y bastante más tarde que otro homínido, el género *Australopithecus*. Los Neandertales pertenecen a una época relativamente reciente dentro del Pleistoceno. Precisamente su tardía aparición es la causa más importante de que poseamos un mayor conocimiento de ellos.

En los últimos años este conocimiento ha aumentado tanto en extensión como en intensidad. Contemplando su nueva imagen, los Neandertales aparecen en la escena como hábiles cazadores de grandes y pequeñas piezas mediante sistemas que pueden parecernos primitivos pero que para ellos debían ser familiares. Pudieron sobrevivir a los rigores de un clima frío durante la última fase del Pleistoceno. Se propagaron de Europa a Asia central. Tuvieron que usar pieles de animales para vestirse y abrigarse, porque hay pruebas evidentes de que los pueblos anteriores las empleaban.

Los Neandertales se refugiaban en cavernas, y en ellas se ha hallado la mayor parte de sus restos. La causa por la que son pocos los huesos de Neandertales descubiertos en otros lugares obedece a que las cavernas permiten una conservación de los restos mucho mejor que las estaciones al aire libre. Los Neandertales vivieron también en el exterior, como lo muestran las estaciones al descubierto con acúmulos de piedra tallada del tipo que está siempre asociado a sus restos. Es más, la existencia de hogares y de círculos de huesos de mammut en algunas estaciones parecen insinuar que sus ocupantes vivían en tiendas de pieles. En realidad parece probable que los Neandertales habitaran más en el exterior que en las propias cavernas.

La mayoría de los útiles de los Neandertales eran lascas obtenidas por percusión de un "núcleo" de sílex, trabajadas en puntas arrojadizas, cuchillos y raspadores, que forman el complejo de utillaje musteriense (o del Paleolítico medio). Este complejo no constituye una asociación uniforme de útiles en cada lugar, sino que presenta variaciones locales sobre un tema de manufactura análoga. François Bordes, de la Universidad de Burdeos, ha distinguido hasta cinco "subculturas" distintas tan sólo en Francia, y otros conjuntos diferentes clasificados aproximadamente como musterienses, extendidos hacia el este a través de Europa central y Asia. La cultura musteriense representó una larga etapa asociada a este período en la evolución cultural del Paleolítico.

Conviene advertir que, mientras todos los Neandertales fabricaron instrumentos musterienses, no todos los que fabricaban dichos instrumentos eran neandertales. El complejo industrial musteriense representa mejor un nivel general de tratamiento en la preparación de la industria lítica, que la expresión de una inteligencia y un arte específicos de los Neandertales.

Hace unos 40.000 años para Europa oriental y unos 35.000 para occidente, que los conjuntos del utillaje musteriense fueron sustituidos por los de diferentes culturas que pertenecen a lo que se designa como Paleolítico superior. Cada vez que estos útiles se han hallado junto con restos humanos, los huesos de éstos ya no pertenecían a Neandertales sino a hombres anatómicamente modernos. La innovación básica en los instrumentos es que las lascas procedentes de núcleos de sílex eran cuchillas largas y estrechas. Ello facilitaba una mayor variedad en la forma final de los instrumentos, lo que permitió preparar una amplia gama de ellos. La innovación determinaba además una mayor economía de sílex, materia prima a veces poco frecuente.

En ciertas manifestaciones primitivas del Paleolítico superior persistieron algunas técnicas del Musteriense. En otras, como las del Auriñaciense, la ruptura con el Palelítico medio fue más completa. El Paleolítico superior introdujo además el arte: pinturas en cavernas, grabados en hueso, estatuillas en hueso y piedra y adornos personales como collares de cuentas. El Paleolítico medio carece de manifestaciones de este tipo, excepto algunos escasos relieves en piedra. Los Neandertales, sin embargo, enterraban a sus muertos y colocaban ofrendas en sus sepulturas. Se han encontrado cuernos de cabra en la tumba de un muchacho en Asia central y flores (identificadas a través de su polen) en un enterramiento de la caverna de Shanidar en Irak.

A pesar de esas diferencias, sería arriesgado asegurar a partir del instrumental neandertalense que su tipo de vida difería radicalmente de la de los pueblos cazadores que existen en la actualidad. Si los instrumentos de piedra

VISTA FRONTAL Y LATERAL del cráneo de un varón adulto de Neandertal (*página opuesta*). El cráneo es el de Shanidar I, descubierto en el yacimiento de la caverna del Irak del mismo nombre en 1957 por Ralph S. Solecki, de la Universidad Columbia, y sus colaboradores. La parte izquierda de la cabeza del individuo sufrió una lesión que afectó a la órbita del ojo y al hueso que la rodea y que cicatrizó antes de su muerte. El ejemplar se guarda en el Irak Museum de Bagdad. Las fotografías se publican aquí por amable cortesía de Muayed Sa'id al-Damirji, Director General de Antigüedades.

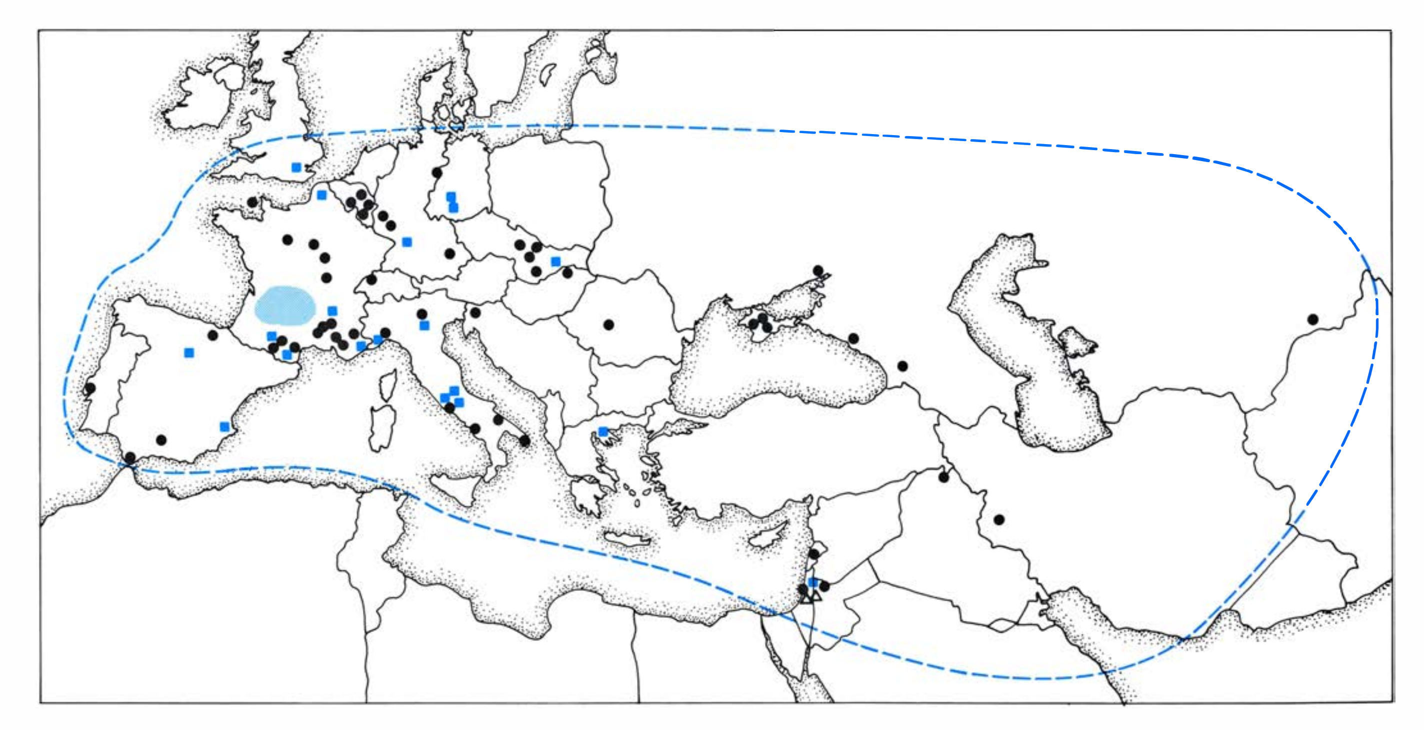


de los Neandertales se reducían a lascas técnicamente inferiores a las del Paleolítico superior, lo mismo puede decirse de los instrumentos que aún siguen fabricando, quizá desde hace unos 30.000 años, los representantes de un pueblo actual: los aborígenes de Australia. Por otra parte, mientras que los esquimales fabrican utensilios de gran perfección y variedad, comparables en su desarrollo a los del Paleolítico superior, los primeros pueblos que colonizaron el Nuevo Mundo no habían alcanzado ciertamente ese nivel. Por ello parece más acertado creer que los Neandertales constituían bandas de cazadores parecidas a las de los pueblos análogos de la actualidad, probablemente integradas por agrupaciones tribales o relacionadas en última instancia por la existencia de un lenguaje común. A juzgar por la considerable distribución y homogeneidad de los restos de los Neandertales, debieron constituir una distintiva y amplia población humana de cierta densidad. Finalmente, mientras la organización de las poblaciones humanas del Paleolítico medio es necesariamente materia especulativa, la evidencia de los restos fósiles resulta en cambio bien concreta. La cuestión que aquí planteamos no es averiguar qué sea el "Musteriense" sino qué entendemos por "Neandertales".

Aunque los Neandertales fueron ya identificados hace más de un centenar de años, el significado evolutivo del descubrimiento de su primer ejemplar y el de los otros restos humanos encontrados en estaciones del Paleolítico no se puso de manifiesto sino hasta ya bien iniciado el siglo XX. En esa época diversos yacimiento europeos van a proporcionar nuevos restos de Neandertales, muchos de ellos esqueletos fragmentarios. Entre estos hallazgos estaban los restos de un individuo masculino de edad comprendida entre los 40 y los 50 años, descubierto en una caverna cerca del pueblo de La Chapelle-aux-Saints, en Francia. Con este esqueleto como punto de referencia, Marcellin Boule, el principal antropólogo francés de la época, publicó en 1913 una monografía en la que revisaba todos los restos conocidos de Neandertales. La monografía de Boule incluía lo que más tarde habría de constituir su descripción e interpretación clásicas.

En esa época no se conocían otros restos humanos más antiguos, si exceptuamos los del "hombre de Java" o "Pithecanthropus", que no eran considerados por Boule como pertenecientes al grupo humano. Por ello, colocaba a los Neandertales, desde el punto de vista taxonómico, entre los chimpancés y el hombre moderno. Según esta distribución las diferencias existentes entre neandertales y hombres modernos tendían a presentar a los primeros como más parecidos a los monos. En realidad, Boule se equivocaba, tanto en la interpretación anatómica, habitual en la época, como por sus prejuicios evolutivos que le hacían ver a los Neandertales como constituyendo un callejón sin salida al mostrar que poseían las rodillas ligeramente arqueadas y los pies vueltos de suerte que el borde externo, y no la planta, formaba la superficie de apoyo en el suelo. Los demás especialistas o estaban en desacuerdo o asumían entusiasmados estas ideas, y así la interpretación de Boule, según la cual los Neandertales constituían una rama aberrante en la historia de la humanidad, acabó prevaleciendo. El mismo aceptó su situación en el cuadro de la clasificación como una especie distinta, no ancestral, de *Homo sapiens*.

Unos veinte años más tarde surgía la reacción contra esos puntos de vista, cuando se descubrieron nuevos restos humanos fósiles, especialmente en Java y en China. La mayor parte de estas formas eran más antiguas y primitivas que los Neandertales. Algunos antropólogos colocaron entonces a los Neandertales, no entre el hombre y los monos, sino entre el hombre moderno y esos probables antepasados, los fósiles de Indonesia y China, actualmente clasificados como *Homo erectus*. A partir de aquel momento los Neandertales fueron considerados como un estadio de la evolución humana, bien situado en la escala temporal y del desarrollo: una "fase neandertal". Por extensión algunos fósiles anteriores fueron también interpretados como representantes de la misma

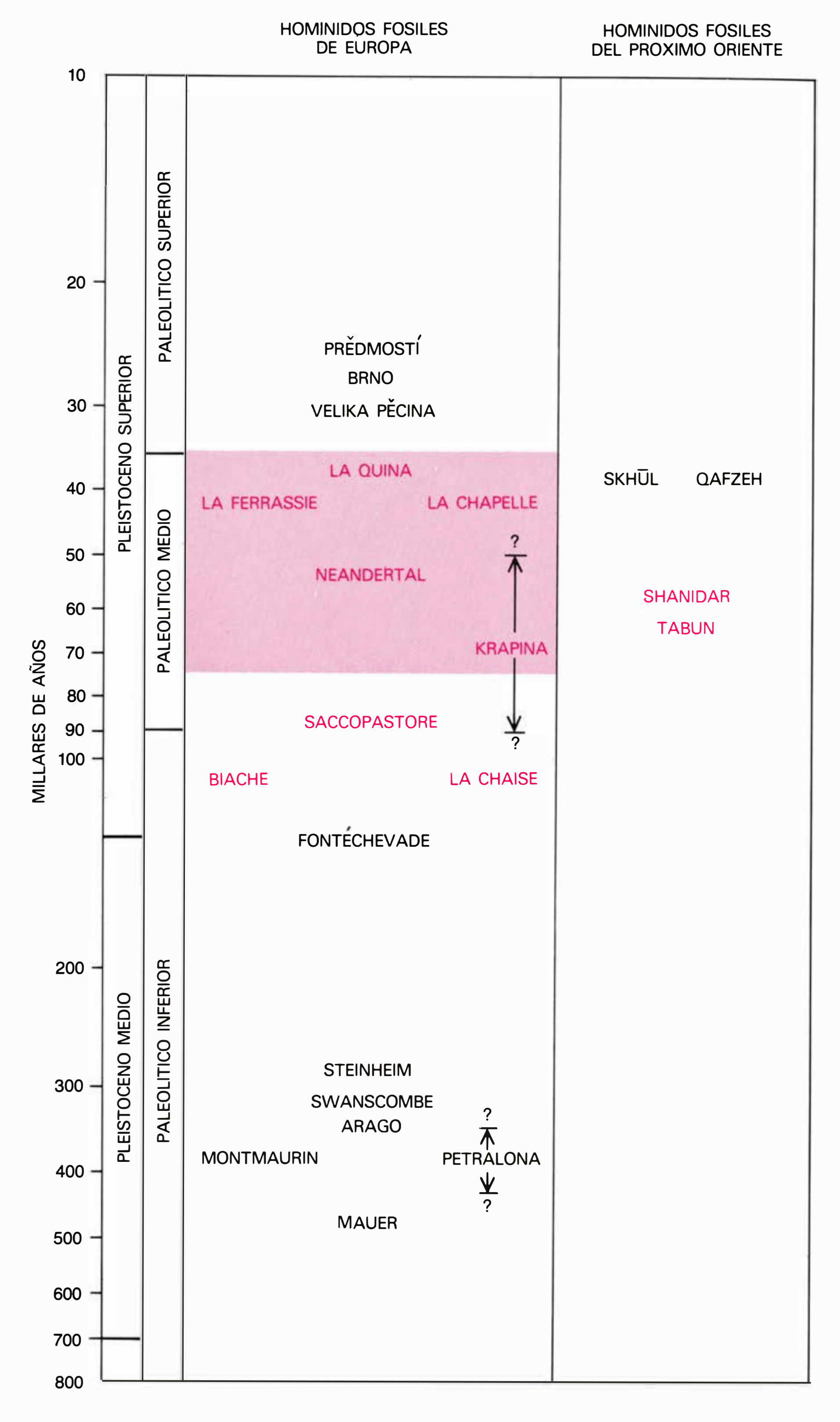


DISTRIBUCION ESPACIAL de las estaciones donde se hallaron fósiles de Neandertales. El punto más occidental se encuentra en Portugal y el más oriental en Uzbekistán, en el Asia central soviética. La máxima concentración de restos de Neandertales se sitúa al oeste del Macizo Central francés (*área coloreada*), donde se han localizado no menos de 10 estaciones con neandertales primitivos y 25 con neandertales recientes. En el resto del mapa, las estaciones primitivas figuran como cuadrados coloreados y las recientes como círculos negros. Las 19 estaciones primitivas contienen restos parciales de unos 75 individuos, y las 52 recientes al menos los de 200, desde unos pocos dientes aislados a esqueletos completos. Dos triángulos blancos indican las localidades de Mugharet es-Skhūl y Jebel Qafzeh; algunos de sus 30 individuos se clasificaron antes como neandertalianos.

fase en otras áreas. Así, por ejemplo, el cráneo de Broken Hill, de Zambia ("hombre de Rhodesia") fue clasificado como un neandertal africano, y los cráneos de Solo, en Java, como neandertales orientales. La clasificación se basaba en la presencia en todos ellos de arcos superciliares fuertes y una reducida caja craneana. Además, dos importantes tipos humanos, relativamente modernos aunque seguían fabricando utillaje musteriense, eran interpretados como formando tránsito entre los Neandertales y los hombres recientes. Estos tipos estaban representados por restos esqueléticos procedentes de las cuevas de Mugharet es-Skhūl y Jebel Qafzeh, en Israel.

Según esta visión, las poblaciones más antiguas del hombre moderno surgirían por separado de predecesores inmediatos de diversas partes del Antiguo Continente y estarían asociadas a un desarrollo cultural como el del Paleolítico superior de Europa. Todos estos predecesores eran considerados de algún modo como neandertales, y en contraste con las ideas de Boule, muchos (si no todos ellos) fueron aceptados como antepasados de varios grupos humanos vivientes.

Hoy día una actitud menos comprometida conduce en la práctica a clasificar a los Neandertales como una subespecie, dentro de nuestra propia especie. Así son referidos a *Homo sapiens Neanderthalensis*, mientras todos los humanos vivientes lo son a *Homo sapiens sapiens*. Tales distinciones taxonómicas sólo representan, sin embargo, un recurso para agrupar individuos relacionados entre sí. No son particularmente útiles en cambio como sistemas para explorar las relaciones existentes entre los Neandertales y los hombres modernos. Para llegar a la comprensión de lo que queremos dar a entender con el término neandertal, mejor será prescindir de viejas polémicas y atender a lo que actualmente conocemos. Por ejemplo, podemos examinar sistemáticamente el amplio conjunto de fósiles neandertalianos a la luz del conocimiento actual de las funciones anatómicas de huesos y músculos. También podemos examinarlos bajo una amplia perspectiva cronológica basada en la datación con carbono-14 y en trabajos arqueológicos recientes. Con ello, el panorama resultante aparece notablemente claro. Revela un complejo de poblaciones humanas con un tipo especial de rasgos anatómicos, que se extiende sin solución de continuidad desde Gibraltar, a través de Europa, hasta el Próximo Oriente y el Asia central. Este complejo de poblaciones ocupó el lapso de tiempo comprendido

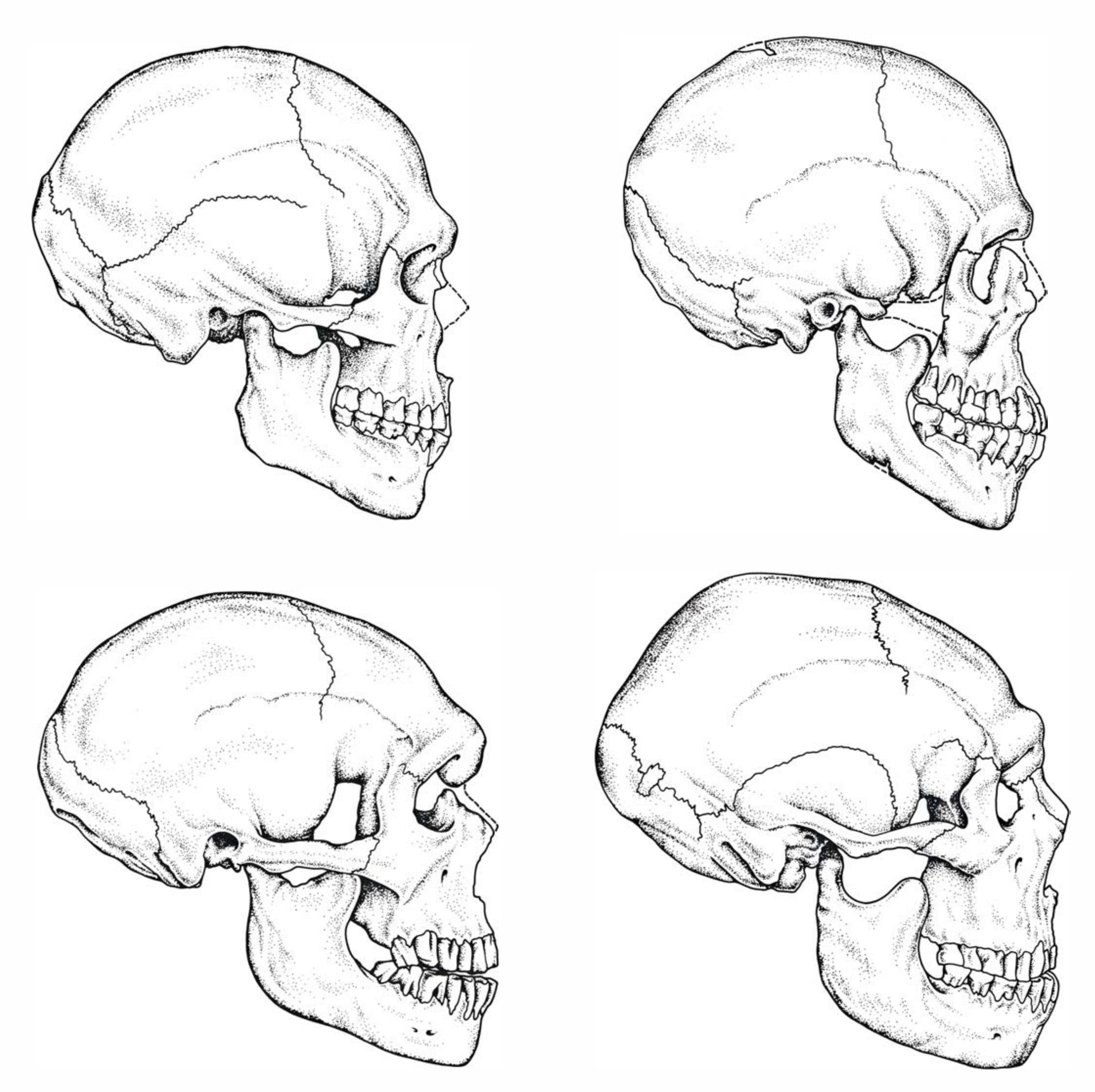


DISTRIBUCION TEMPORAL de los Neandertales en un cuadro que se extiende desde hace 10.000 años hasta hace 800.000. La escala temporal es logarítmica, exagerando el espacio que corresponde al Paleolítico medio y superior y al Pleistoceno superior. La última fase glaciar del Pleistoceno superior tuvo una duración que abarcaba desde hace 80.000 años hasta hace 10.000 y fue interrumpida por un intervalo cálido hace 35.000 años. Aunque muchas estaciones europeas con Neandertales no han sido datadas con precisión, la mayoría de ellas se sitúan entre los 75.000 y los 35.000 años (*franja coloreada*). Los fósiles más antiguos de Krapina son ligeramente anteriores a otros neandertales europeos, pero la mayoría es contemporánea de ellos. Los hombres de estos últimos yacimientos de Neandertales aparecen en color, como los anteriores a 80.000 años que contienen fósiles que pueden atribuirse a neandertales primitivos: Saccopastore, Biache y La Chaise. Los fósiles europeos todavía más antiguos, desde Fontéchevade hasta Mauer, muestran diversos grados de afinidad con Neandertales y con *Homo erectus*. Todos los yacimientos del Paleolítico superior de Velika Pečina, Brno, Předmostí, Skhūl y Qafzeh contienen fósiles humanos de tipo moderno. Los Neandertales se reconocieron por primera vez en 1856, cuando unos obreros hallaron huesos fósiles en el valle de Neander, cerca de Düsseldorf.

desde hace 100.000 años (o por lo menos desde comienzos de la última glaciación pleistocénica) hasta hace 40.000 o 35.000 (dependiendo de la localidad). Dentro de esos límites de espacio y tiempo, únicamente se han hallado restos reconocidos como pertenecientes a dicho complejo de poblaciones.

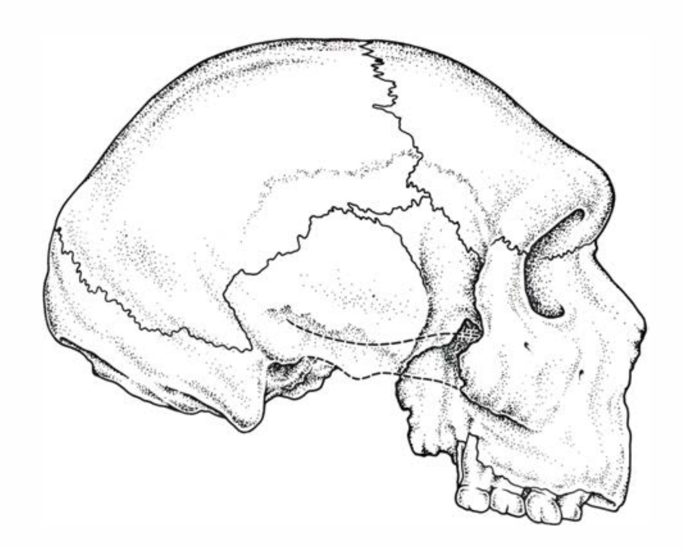
El tipo anatómico o conjunto de rasgos esqueléticos de los Neandertales puede diferenciarse por consiguiente del de las poblaciones humanas modernas y del de los tipos del Paleolítico superior de Europa y Musteriense reciente del Próximo Oriente. Los Neandertales pueden diferenciarse también de modo claro de los grandes grupos humanos que vivían en su misma época en Africa y Asia oriental. Aunque algunos de los rasgos particulares del modelo pasan insensiblemente a los de poblaciones vecinas, sus caracteres más importantes parecen ser exclusivos de los Neandertales. Por otra parte, la población neandertaliana era por lo menos tan homogénea como las poblaciones humanas de hoy día. Los representantes de este modelo han sido a menudo denominados "Neandertales clásicos". Desde nuestro punto de vista, esos son los únicos neandertales. Aplicar el término a ejemplares de otras épocas y lugares puede constituir tan sólo una invitación a la confusión.

Conviene definir el tipo de manera más precisa. Para empezar, el cráneo y el esqueleto se presentan bajo un modelo específico bien característico. Comparado con la imagen moderna, el crá-



CUATRO CRANEOS FOSILES mostrados de perfil, ligeramente reconstruidos. Los dos de la parte superior, anatómicamente modernos, son los de Predmostí 3 de Checoslovaquia y Qafzeh 9 de Israel. Los dos de la parte inferior son neandertales: el de La Ferrassie 1 de Francia y el de Shanidar 1 de Irak (una fotografía de perfil de este último figura en la página 61). Comparados con cráneos modernos, los de Neandertal son largos, bajos y masivos, y sus rostros forman salientes, particularmente la zona de nariz y dientes. Los cráneos anatómicamente modernos poseen una caja cefálica más alta y redondeada, y su nariz y dientes aparecen más alineados con las órbitas oculares. Compárense con su precursor en la página siguiente.

neo de los Neandertales es relativamente bajo, aunque no de manera excesiva. El cráneo bajo y los prominentes arcos superciliares le dan un aspecto que recuerda al de *Homo erectus,* y probablemente ambos tipos derivan de un antepasado común. Esta fue precisamente la base que hizo pensar en la existencia de un "piso neandertal" entre *Homo erectus* y el hombre moderno. El encéfalo encajado en el cráneo de los Neandertales era por regla general ligeramente mayor que el de los hombres actuales. Esta característica anatómica está sin duda relacionada con el hecho de que su musculatura debía poseer un desarrollo superior a la de los hombres actuales; en cambio no sugiere ninguna diferencia en capacidad intelectual y comportamiento.



CRANEO DE PETRALONA, Grecia, sin datación precisa, aunque debe poseer una antigüedad de unos 400.000 años. Posee cierto número de rasgos que recuerdan a *Homo erectus:* caja craneana baja y amplia, rostro grueso y pesadamente construido y presencia de una amplia área en la parte posterior del cráneo para la inserción de los fuertes músculos del cuello. Aunque no posee caracteres específicos de Neandertal, representa en Europa el tipo ancestral de los Neandertales (*véase página opuesta*).

El rostro de los Neandertales es único. Un saliente por debajo de la zona media desplaza hacia delante la nariz y los dientes (con respecto a la bóveda craneana), como no sucede en ningún otro fósil humano, sea más antiguo o más moderno. Los arcos zigomáticos se inclinan hacia atrás en vez de formar ángulo, como sucede en los modernos "altos pómulos". La frente se inclina hacia atrás en vez de elevarse de manera brusca como ocurre en el hombre moderno, de cara más aplastada. El prognatismo facial de los Neandertales debe estar relacionado con sus dientes. La dentición se sitúa tan hacia delante respecto al rostro que, en una vista de perfil, se nota un espacio entre el último molar (la muela del juicio) y el borde de la rama ascendente de la mandíbula. Esto es algo muy poco frecuente, salvo entre los Neandertales. Un claro mentón óseo, considerado como típico del hombre moderno, ofrece variado desarrollo. Su apariencia puede quedar fuertemente disimulada por la posición saliente de las piezas dentarias inferiores respecto a la mandíbula.

No se ha dado explicación todavía a la llamativa posición adelantada de los dientes en el cráneo de los Neandertales. Los premolares y molares no son significativamente mayores que los del hombre actual. Los incisivos sí son más voluminosos que lo que es habitual entre los hombres de hoy, con el resultado de que el arco de la mandíbula en su parte frontal es más amplio y abierto. C. Loring Brace, de la Universidad de Michigan, ha sugerido que los incisivos se emplearían para algo más que para su habitual función cortante: también para agarrar las presas o quizá para descortezar los frutos. Realmente la corona de los incisivos de los Neandertales de cierta edad suele aparecer desgastada de un modo poco frecuente. La hipótesis de Brace sostiene que, con la disponibilidad de mejores instrumentos en el Paleolítico superior, el empleo de los incisivos debió reducirse mucho; de este modo incisivos y mandíbulas se harían más delgados. Puede parecer, sin embargo, que no es tanta la diferencia con el utillaje musteriense como para justificar el cambio. Y por otra parte, algunos productores de utillaje musteriense, como las gentes de Skhūl, poseían ya incisivos y caninos parecidos en tamaño y forma a los de los pueblos del Paleolítico superior.

En conjunto, el rostro de los Neandertales parece grande, si bien no tanto como el de los primitivos representantes del género *Homo*. La parte frontal del maxilar está bien proporcionada, alojando las raíces relativamente largas de los dientes delanteros, en particular los caninos. La cavidad nasal y las redondeadas fosas orbitarias son de gran tamaño. También lo son las cavidades de los senos. Por ejemplo, los senos frontales ocupan los arcos superciliares, de la parte superior externa de la nariz a la mitad de las fosas orbitarias, con cavidades multicameradas "en coliflor". Sin embargo no llegan a alcanzar el hueso frontal por encima de los arcos, como sucede con los representantes antiguos del género *Homo*. En los cráneos modernos los senos frontales están deprimidos, a menudo también extendidos por encima de los arcos y bastante irregulares en tamaño y forma.

En orden a explicar el rostro saliente y grande de los Neandertales, los especialistas han invocado multitud de causas, en particular una adaptación al frío. Carleton S. Coon y otros han sugerido que la prominencia de la parte media del rostro tenía carácter adaptativo. Las cavidades nasales quedaban apartadas del encéfalo, sensible a las variaciones térmicas, y, al mismo tiempo, su forma alargada proporcionaba espacio adicional para poder calentar el aire inhalado. La misma forma del rostro neandertaliense, no obstante, se encontraba en Europa aun antes de la última arremetida del frío glacial subártico y también en el Próximo Oriente, donde las condiciones subárticas no se dieron jamás. El carácter único de la configuración facial de los Neandertales es probablemente el resultado de una combinación de factores: una interacción sumamente compleja de fuerzas del aparato masticatorio, una respuesta a condiciones climáticas y una variedad de factores diversos todavía no determinados. Deslindar dichos factores es uno de los principales objetivos de la investigación actual sobre los Neandertales. Por el momento no ha sido todavía propuesta ninguna explicación adaptativa coherente para este modelo craneal.

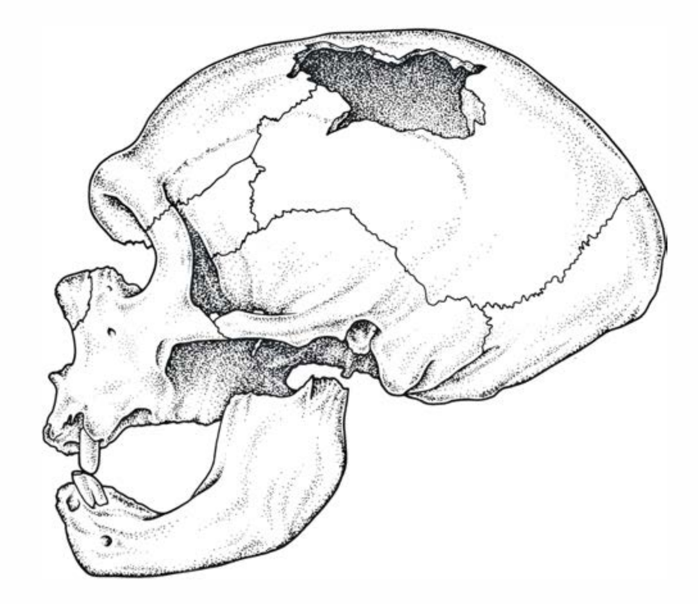
Por lo que se refiere al resto del esqueleto, la situación es distinta. Al fin y al cabo, el esqueleto postcraneal es la estructura que permite que un animal de cierto tamaño pueda mantener su posición erecta, y *Homo* es un animal de tamaño apreciable. Se trata también de la estructura que permite a los músculos realizar enormes tensiones sobre los huesos a la vez que impulsa el cuerpo a través de los complejos movimientos propios del animal. Un hombre de 70 kilogramos, de pie y en estado de reposo, necesita sostener por medio de sus piernas tan sólo su propio peso, pero si

se dispone a correr, las fuerzas originadas por la contracción muscular y el impulso aumentan considerablemente, y así multiplican el peso de su cuerpo. Los huesos del esqueleto han de sostener con su estructura estas grandes tensiones, y los tendones deben insertarse fuertemente en los huesos, lo suficiente como para producir el movimiento deseado (o la resistencia al movimiento) de modo efectivo y eficiente. Las inserciones de los tendones dejan marcas características sobre los huesos, que de este modo testifican el grado de potencia y acción de los músculos. Igualmente significativos los huesos de los vivientes bajo tensiones ordinarias, recuperan su forma primitiva, dentro de unos límites, para responder de modo más eficiente a dichas tensiones.

Existen muchas diferencias entre los esqueletos de Neandertales y de hombres modernos. Algunas de ellas fueron primeramente juzgadas (por Boule, por ejemplo) como pruebas de la primitividad de los Neandertales. Tales diferencias eran fácilmente mal interpretadas, y no resultaba sencillo decidir cuáles eran más significativas y cuáles menos. Hoy, examinadas sistemáticamente a la luz de la anatomía funcional, las diferencias esqueléticas presentan una imagen más coherente y satisfactoria.

En pocas palabras, Boule y otros habían sufrido un error. Los Neandertales no eran menos humanos que el hombre actual, no presentaban sus cabezas inclinadas hacia delante, sus rodillas curvadas y sus pies vueltos hacia dentro. Síntomas de artrosis en los huesos del cuello del Neandertal de La Chapelle-aux-Saints contribuyeron al error de Boule, pero lo que desorientó más a éste fue su defectuosa interpretación anatómica. Hoy día está claro que los Neandertales poseían la misma capacidad de adopción de posturas, la misma destreza manual y el mismo tipo y alcance de movimientos que los hombres actuales. Diferían sin embargo de éstos por poseer los huesos de las extremidades masivos, a menudo algo arqueados en el muslo y el antebrazo. La robustez esquelética refleja evidentemente una gran potencia muscular. Todo parece indicar que, para su estatura, los Neandertales de ambos sexos eran corpulentos y con fuerte musculatura. Signos de esta robustez se manifestaban ya desde la infancia.

Diversas partes del esqueleto atestiguan esta conclusión. Por ejemplo, el tobillo, o astrágalo, difiere ligeramente en su forma de la del hombre actual. Alguna vez se interpretó esta diferencia como signo de primitivismo. Sin embargo, tan sólo consiste en una expansión de la superficie de articulación, apropiada para resistir grandes tensiones a causa de la carga. Los huesos del pie se arquean y los dedos muestran inserciones más fuertes de tendones de los músculos que soportan los arcos e impulsan el cuerpo al andar y correr. Los huesos de los dedos presentan inserciones parecidas para los tendones de los fuertes músculos que los flexionan. También presentan un engrosamiento de las tuberosidades que respaldaban las callosidades de la punta de los dedos.



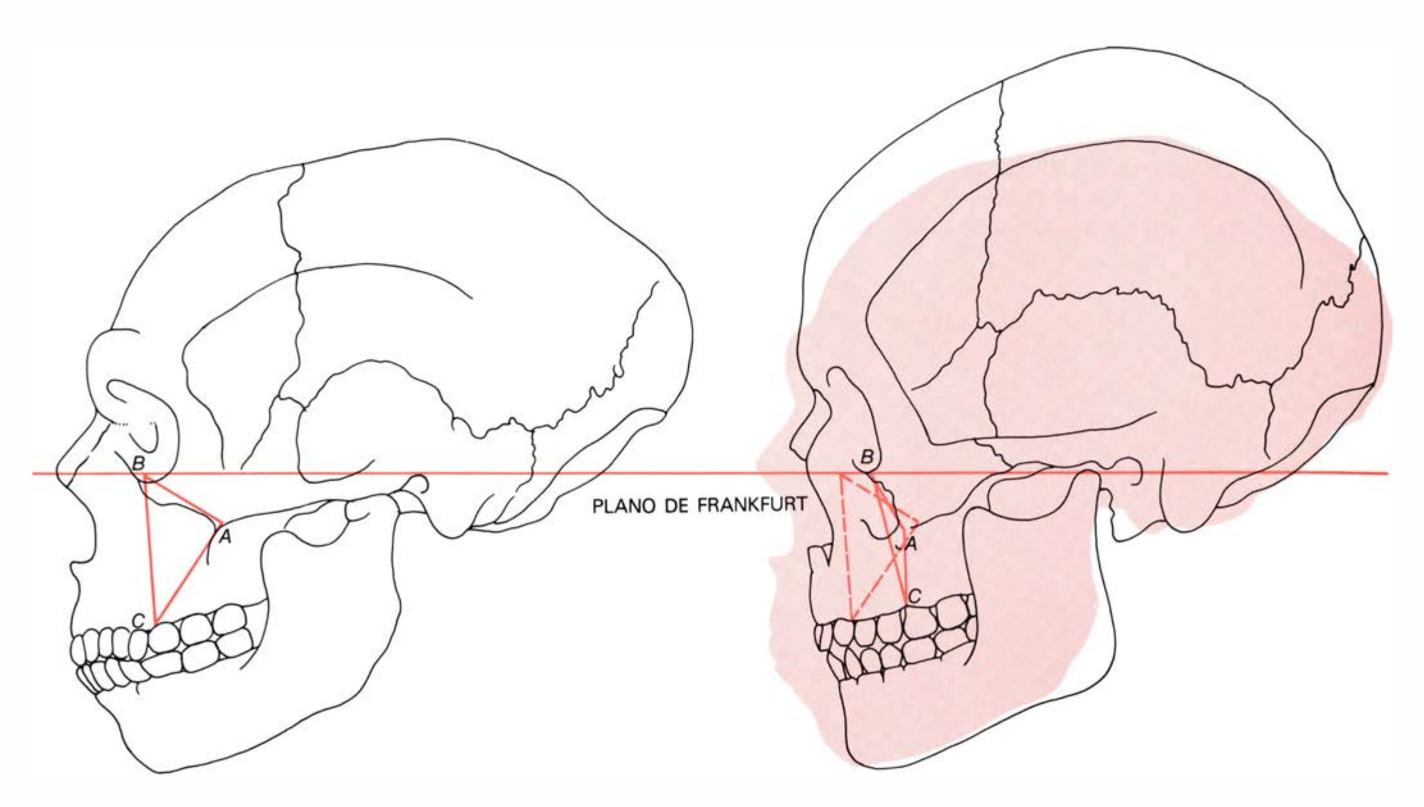
NEANDERTAL "TOSCO", "el viejo" de La Chapelle-aux-Saints en Francia; fue descubierto en 1908. La base del cráneo está deformada por artrosis y deteriorada después del enterramiento; esto condujo a erróneas conclusiones sobre la posición de la cabeza de los Neandertales en general. La mayoría de los dientes faltaban ya cuando murió, por lo que la mandíbula inferior adquirió un perfil anormalmente redondeado. Este ejemplar es uno de los cráneos de Neandertal más largos que se conocen y posee uno de los rostros más prognatos. Debido a que "el viejo" fue durante mucho tiempo el ejemplar más completo y mejor conservado, llegó a ser el estereotipo de *Homo sapiens neanderthalensis*.

Ambas características indican un pie más fuerte que el de los hombres modernos, pero no era en absoluto parecido al del gorila; el control del movimiento era evidentemente el mismo que el nuestro.

Este tipo de control preciso, unido a una gran potencia, se manifiesta asimismo en una curiosa característica de la escápula u omóplato. Hace tiempo que esta característica se conocía, pero no había sido aún interpretada. En el hombre moderno, el borde externo de la escápula posee ordinariamente un surco débil en la cara anterior o costal. En los Neandertales aparece de manera característica un surco más amplio en la cara posterior. Este carácter parece reflejar el fuerte desarrollo del músculo redondo menor que se extiende de la escápula al extremo superior del húmero, o hueso superior del brazo. Parte de la función de este músculo consiste en girar el brazo, junto con la mano, hacia fuera. Esta acción equilibraría y neutralizaría la de los músculos mayores que tienden a hacer bajar el brazo. Al realizar acciones de empuje y de golpeo, por ejemplo, esos músculos giran el brazo hacia dentro. Al equilibrar esta tendencia con el músculo redondo menor, se posibilita un control más preciso del brazo y de la mano al arrojar una lanza o al retocar un instrumento lítico, sin detrimento de la gran fuerza muscular del miembro.

En otras partes del cuerpo de los Neandertales sucede lo mismo. Por ejemplo, el análisis cuantitativo de la forma y la sección de los huesos superiores e inferiores de la pierna muestra que las diferencias con el hombre actual en este aspecto pueden ser explicadas en términos de resistencia a la superior tensión de peso y actividad de los Neandertales.

Existe una nueva diferencia que requiere explicación. En los Neandertales el hueso púbico de la parte anterior de la pelvis posee su rama superior curiosamente larga y grácil formando parte del borde de la misma. Esto se presenta en todos los ejemplares de Neandertales, tanto varones como hembras, de Europa al Próximo Oriente, en los que se han conservado esos huesos tan frágiles. Posiblemente esta característica sea una adaptación al incremento del tamaño del canal del parto de las hembras. Ello debía facilitar el paso de la cabeza del feto (presumiblemente de tamaño grande) en el momento del parto. La existencia del mismo carácter en machos podría encontrar explicación en términos de un estrecho nexo genético entre ambos sexos. En ningún caso existen indicios que proporcionen explicación en base a algún tipo de acción y movimiento muscular. La peculiaridad parece ser un ca-



ROSTRO SALIENTE de un Neandertal (*izquierda*) caracterizado por el triángulo que une *A*, *B* y *C*. El borde anterior del primer molar (*C*) está en posición más adelantada que el borde inferior del pómulo (*A*) y casi directamente por debajo del extremo superior del mismo (*B*). La línea horizontal que pasa por encima del triángulo define el plano de Frankfurt, una orientación standard. El rostro de un hombre moderno (*derecha*), con el punto *B* y el plano de Frankfurt superpuestos a una silueta del cráneo de Neandertal, posee una apariencia más achatada; el punto *A* se sitúa justo encima del primer molar, y los tres vértices del triángulo se acercan al mismo plano vertical. El ejemplar de Neandertal utilizado para esta comparación es una restauración idealizada del cráneo del "viejo" de La Chapelle-aux-Saints (Francia). El ejemplar sin restaurar aparece figurado en la página anterior.

rácter anatómico distintivo de los Neandertales. Los huesos púbicos de Skhūl y Qazfeh son, por su forma, modernos, como los del Paleolítico superior más antiguo de Europa. De qué modo se originó el carácter continúa siendo una pregunta sin respuesta, porque los huesos púbicos de las primeras formas del género *Homo* no se han conservado.

Parece probable que los antecedentes de los Neandertales puedan descubrirse al menos en una zona del área neandertalense, la de Europa occidental. Los fósiles humanos más antiguos de Europa son todavía escasos y fragmentarios, pero su número se ha incrementado mucho en los últimos años. Existen además algunos ejemplares importantes, que habían sido considerados en principio más "progresivos" o más modernos en apariencia que los Neandertales verdaderos. Estos ejemplares aparecen ahora, tras un nuevo estudio que incluye comparaciones estadísticas multivariantes, más relacionados con los Neandertales que con cualquier otro tipo humano dado. Se incluyen en ellos el cráneo de Swanscombe en Inglaterra, tan bien conocido, el de Fontéchevade en Francia y el de Steinheim en Alemania.

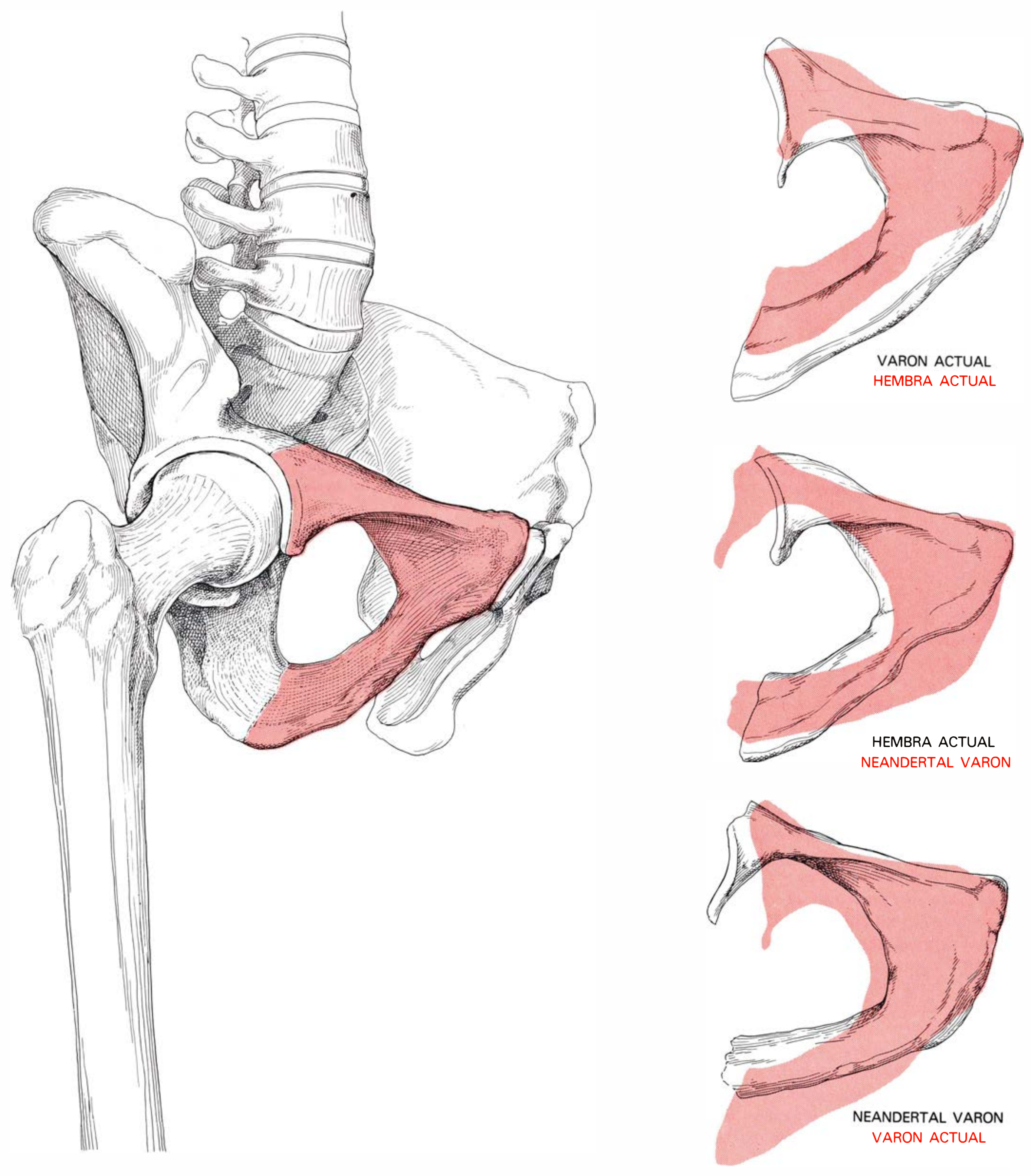
Para resumir los datos sobre los orígenes de los Neandertales podemos empezar con el cráneo de Petralona en Grecia. Es de edad incierta, pero probablemente de unos 400.000 años de antigüedad. No muestra caracteres específicamente neandertalenses, semejando más un *Homo erectus* evolucionado. El siguiente en orden está representado por la mandíbula de Montmaurin en Francia y la de Mauer (cerca de Heildelberg) en Alemania. Ninguna de ellas muestra señales de prognatismo facial ni el espacio postmolar neandertalense. El esqueleto facial y dos mandíbulas de Arago, un yacimiento de los Pirineos franceses, poseen unos 300.000 años de antigüedad. Como los cráneos de Swanscombe y Steinheim, el de Arago presenta rasgos neandertalenses, pero el prognatismo facial y de la serie dentaria no alcanza tan gran desarrollo.

Del último período interglaciar, que se inició hace unos 130.000 años, proceden varios fósiles con caracteres netos de tipo neandertal. Entre ellos está la mitad posterior de un cráneo recientemente descubierto en Biache, al nordeste de Francia, que posee el carácter deprimido de la bóveda y el occipucio saliente, propio de los Neandertales. Una mandíbula de otra estación francesa, la cueva de Bourgeois-Delaunay cerca de La Chaise, muestra la disposición dentaria típica de los neandertalenses. Dos cráneos más, de Saccopastore en Italia, se acercan netamente al mismo modelo. A finales del último interglaciar, los rasgos de este tipo pueden contemplarse en su completo desarrollo entre los hombres de Krapina. Hallados en un abrigo en Krapina, Yugoslavia, estos restos fósiles se depositaron a lo largo de un dilatado período de tiempo antes y después del comienzo de la última glaciación. Todos los rasgos típicos de los Neandertales son aquí visibles: el contorno del cráneo, el prognatismo del rostro, la forma de las extremidades y las peculiaridades del borde de la escápula y el hueso púbico.

La razón de la evolución de este modelo físico sólo puede ser objeto de conjeturas. La actividad de los potentes músculos de los Neandertales habría proporcionado a su achaparrado cuerpo la energía térmica que precisaba en un clima helado, pero el tipo existía ya antes de que el frío del último período glaciar empezase en Europa, y también estaba presente en el Próximo Oriente, con un clima más templado. El robusto físico procedía indudablemente por herencia de poblaciones de *Homo erectus*. Estos antiguos hombres poseían un cráneo macizo y los pocos huesos de extremidades que se han descubierto en *H. erectus* eran también macizos. Tal herencia no explica, sin embargo, los caracteres propios del modelo neandertal,

particularmente la morfología del cráneo.

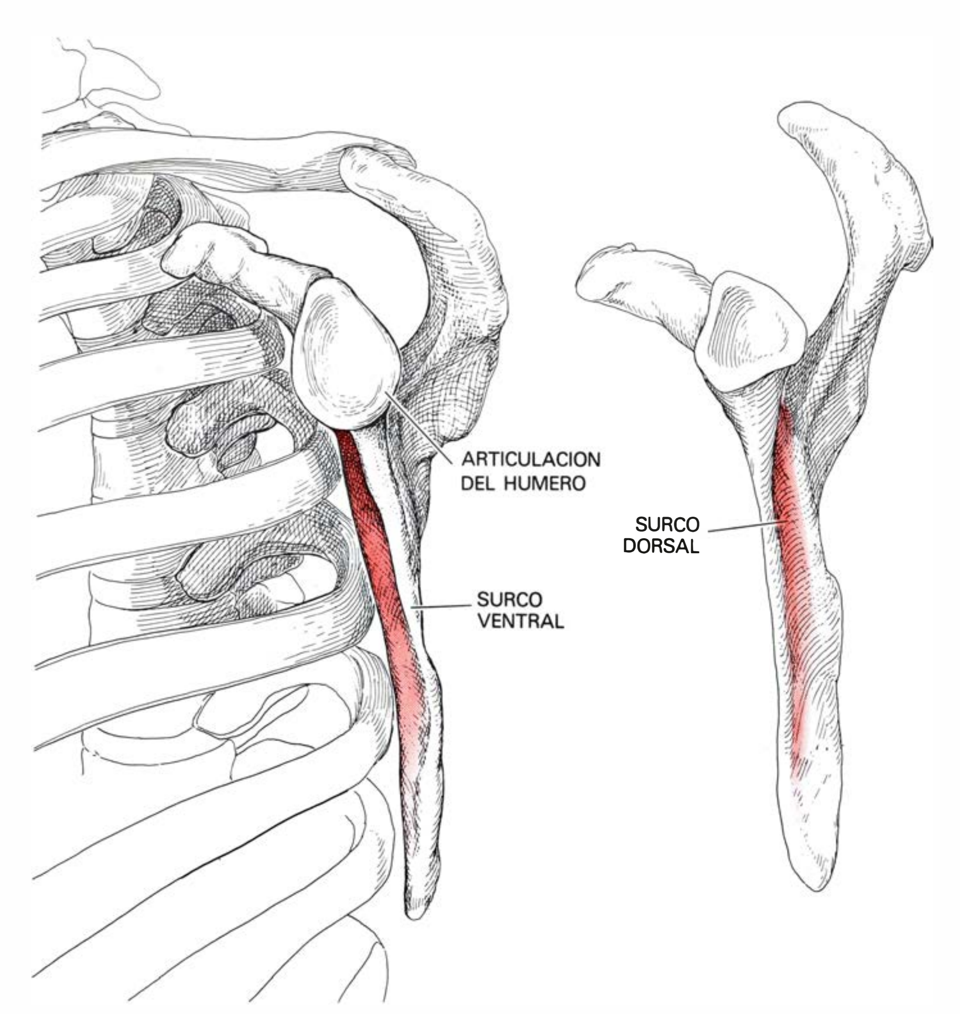
Sean cuales fueren los orígenes del tipo neandertalense, el hecho de que prosperase como adaptación evolutiva parece evidente, dada su larga estabilidad. Desde el momento de su completo establecimiento, quizás hace 100.000 años, este modelo físico se mantuvo hasta hace 40.000 o 35.000, sin mostrar apenas cambios evolutivos. Una posible excepción lo constituyen acaso las dimensiones de las piezas dentarias. Los dientes de los hombres de Krapina son mayores que los de otros neandertales más recientes, lo que parece insinuar que, a partir de un determinado momento, debió iniciarse una reducción en el tamaño dentario. No obstante, por sus detalles los dientes de los hombres de Krapina son típicamente neandertalen-



HUESOS PUBICOS de un neandertal varón en comparación con los de un varón y de una hembra modernos. El hueso púbico es la porción de la pelvis (*izquierda*) que se extiende desde la articulación de la cadera a la parte media anterior; el hueso púbico derecho aparece visto de frente en todos los dibujos. Primero (*arriba a la derecha*), el hueso púbico de una mujer actual se ofrece sombreado en color. Es más ancho y menos macizo que el del varón actual (*negro*). El hueso púbico de un neandertal varón, Shanidar 1, aparece sombreado en color (*centro derecha*). Es aún más ancho y delicado que el de la mujer actual (*negro*). La gracilidad del hueso púbico de Neandertal (*abajo, derecha*) parece todavía más evidente cuando se compara con el de un varón actual (*sombreado en color*). Todos los huesos púbicos del grupo de los Neandertales, varones y hembras, muestran esta característica.

ses y las pruebas de una tendencia hacia la reducción del tamaño dentario en neandertales de otras áreas son más bien ambiguas. Es posible que las gentes de Krapina representen sólo un caso límite en el tamaño dentario, como sucede entre los pueblos actuales con los aborígenes de Australia.

Después de una duradera estabilidad, quizá de 60.000 años, el tipo neandertal fue sustituido rápidamente por otro similar al del hombre moderno. Los primeros grupos anatómicamente modernos muestran pocas diferencias con los Neandertales en lo que se refiere a la talla. Por ejemplo, los cambios dentarios no afectaron al valor medio de su tamaño sino a pormenores de su forma. La moderna reducción en tamaño se produjo tardíamente y ha continuado hasta nuestros días. En general, los tipos anatómicamente modernos del final del Paleolítico medio del Próximo Oriente (Skhūl y Qafzeh) y los primeros del Paleolítico superior europeo poseen huesos gruesos y cráneos robustos. Solamente escasos detalles de los caracteres de los Neandertales aparecen en los cráneos de Skhūl, y raramente se han podido encontrar en el grupo de Qafzeh o en los ejemplares del Paleolítico superior. El complejo de rasgos de Neandertal no se presenta en ellos; eran representantes ordinariamente robustos de la humanidad moderna, como lo son los polinesios y los actuales europeos del norte. Es más, los cráneos del Paleolítico superior son ya típicamente parecidos a los de europeos recientes o caucasoides.



ESCAPULAS de un Neandertal y de un hombre moderno comparadas. Son escápulas izquierdas vistas de lado. La escápula moderna, a la izquierda, muestra un solo surco en la cara ventral o costal del borde externo (*color*). El carácter surco ventral aparece en cuatro de cada cinco hombres actuales; está en relación con el desarrollo de un músculo de la espalda, el redondo menor, que en el hombre moderno une la parte superior del brazo con la escápula por inserción en una pequeña zona de la superficie dorsal de la misma (*véase la ilustración de la página siguiente*). La escápula neandertal, a la derecha, posee un solo surco amplio en la cara dorsal o posterior del borde externo (*color*). El carácter surco dorsal se presenta en más del 60 por ciento de escápulas neandertalianas; la figura en la ilustración es la de Shanidar 1. Todo el borde externo del hueso y parte de la superficie dorsal posee inserciones para el redondo menor, lo cual pone de manifiesto que este músculo presentaba un gran desarrollo.

No se trata de juicios subjetivos: estudios recientes basados en cuidadosas medidas, en particular las de Christopher Stringer, del British Museum (Natural History), muestran una clara separación entre el tipo craneano de Neandertal y el de las formas primitivas del hombre moderno. Por otra parte, ambos grupos poseen cráneos diferentes de los de otros homínidos fósiles. Otros detalles esqueléticos, como los caracteres de la escápula y del hueso púbico mencionados más arriba, refuerzan la distinción entre los Neandertales y sus sucesores.

Indudablemente pudo tener lugar una transición entre los Neandertales y sus inmediatos sucesores, pero existen escasas pruebas de ello en el estado actual de nuestros conocimientos. El problema es de datación. La época de tránsito cae cerca del límite de las posibilidades de precisión del método del carbono-14; de todos modos son escasas las muestras que han resultado adecuadas para el análisis con este método. El problema es particularmente difícil por lo que se refiere al Próximo Oriente y sólo ha empezado a solucionarse gracias a los trabajos de Arthur J. Jelinek, de la Universidad de Arizona, y otros. Por lo que sabemos, los Neandertales más modernos de Tabūn Cave, en Israel, y Shanidar, en Irak, poseen una antigüedad de unos 45.000 años, pero pueden ser considerablemente más viejos. Sobre la base de las comparaciones arqueológicas, los esqueletos de Skhūl, no datados, son más recientes, siendo probable que no posean más de 40.000 años y aun menos. Los restos de Qafzeh también permanecen hasta ahora sin datar, pero parece razonable suponer que son de la misma época que los de Skhūl. En consecuencia podríamos asumir por el momento, aunque sin demasiada seguridad, que en el Próximo Oriente los hombres modernos sustituyeron a los Neandertales hace entre 45.000 y 40.000 años.

En Europa la datación es un poco más precisa. Las edades, a partir del carbono-14, para estaciones provistas de artefactos del Musteriense superior (considerados como prueba de ocupación por neandertales) parecen poseer una antigüedad de unos 38.000 años. Se estableció un valor de 35.250 años para capas del Musteriense final en el abrigo de La Quina en Francia. Un hueso frontal de forma moderna encontrado en Velika Pečina, Yugoslavia, ha sido datado en 34.000 años. Por otra parte, una serie de dataciones por medio de carbono-14 obtenidas en diversos yacimientos a través de Europa, coloca los comienzos del nivel cultural conocido como Auriñaciense (asociado por inferencia con los pueblos de físico moderno) en los 33.000 años o incluso ligeramente antes. Luego en Europa, el intervalo comprendido entre neandertales y poblaciones modernas parece haber sido extremadamente corto.

Lo que ahora interesa es comparar el proceso de la desaparición de los Neandertales con el de su aparición. La velocidad de ambas es totalmente distinta. Por lo que conocemos sobre su aparición, ésta puede entenderse como una evolución gradual. La desaparición, en cambio, da la impresión de haber sido abrupta; probablemente pudo llevarse a cabo en una décima parte del tiempo que se invirtió en el proceso de su aparición. ¿Podemos interpretar ambos tránsitos de la misma manera? Para responder adecuadamente a esta pregunta debería atenderse a algunas pautas establecidas en el conocimiento de los procesos evolutivos. Desgraciadamente, estos procesos han sido muy descuidados en las dos explicaciones principales sobre la desaparición de los Neandertales.

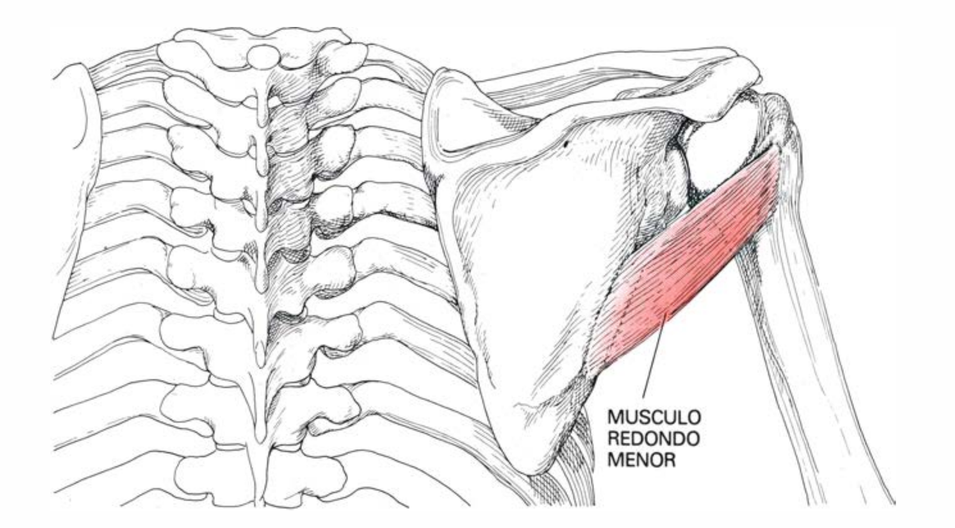
Una de estas explicaciones, aceptada actualmente por antropólogos de la Unión Soviética y también de Europa oriental y por algunos de Estados Unidos constituye una resurrección de la vieja hipótesis de la "fase neandertal". Según esta idea, los Neandertales evolucionaron directamente y en su misma área hacia los pueblos modernos del Paleolítico superior. Sus defensores ven rasgos anatómicos de neandertal o "de tránsito" en las poblaciones de Skhūl y en algunos ejemplares del Paleolítico superior, como los de Brno y Předmostí en Checoslovaquia. Uno de estos ejemplares posee no solamente arcos superciliares pronunciados sino también una mandíbula con el característico espacio entre la muela del juicio y la rama ascendente. Sin embargo, estos rasgos no son suficientes para definir completamente el modelo de Neandertal. Ambos se han hallado también en algunos cráneos prehistóricos de Australia. Por otra parte, los arcos superciliares no son en su forma verdaderamente neandertales; es probable que constituyan un caso extremo entre los cráneos toscos de los pueblos del Paleolítico superior de Europa. Finalmente, si se someten a análisis estadístico las medidas de la forma típica del cráneo y de varios caracteres de los huesos de las extremidades, se puede ver que en los ejemplares no existe una afinidad particularmente estrecha con los Neandertales. En general, pues, aunque robustos y toscos, los ejemplares fósiles del Paleolítico superior más antiguo no muestran los detalles característicos de una morfología que pudiera constituir la transición entre Neandertales y hombres modernos. Ni los últimos neandertales muestran señales de haber iniciado una tendencia evolutiva hacia la dirección moderna.

La segunda interpretación atribuye la desaparición de los Neandertales, no a una evolución local, sino a la invasión de nuevos pueblos de forma moderna. Si existiese alguna caverna con restos de neandertales sacrificados junto con artefactos del Paleolítico superior, se podría tomar ciertamente en consideración esta hipótesis de la sustitución. También podría admitirse si existiesen pruebas de un territorio de procedencia de los supuestos invasores o bien de su ruta migratoria. Los datos arqueológicos y paleontológicos actuales son, sin embargo, demasiado fragmentarios como para sostener esta hipótesis. Se puede apuntar tan sólo que formas humanas modernas, aunque no europeas, ocupaban el lejano continente de Australia hace 32.000 años y quizás hasta 8.000 años antes. También en el Africa subsahariana se han encontrado huellas de hombres modernos incluso de mayor antigüedad. Por consiguiente, si los hombres modernos surgieron de una única población inicial, cuestión que muchos discuten, ésta no sería de Neandertales, puesto que los hombres modernos ya existían en otras partes cuando aquéllos seguían todavía habitando en Europa.

Cualquier intento de escoger entre ambas interpretaciones sería vano, a menos que se tomaran en consideración los principios evolutivos. En términos de evolución, un cambio significativo en el modelo físico como el que separa los Neandertales de sus sucesores del Paleolítico superior, normalmente se produce en dos tiempos. Primero, el cambio surge como consecuencia de nuevas fuerzas selectivas que actúan sobre los individuos de una población concreta. Más tarde, de un modo u otro, el cambio acaba fijándose como norma en todas las poblaciones de la especie. Puesto que las diferencias esqueléticas entre todas las poblaciones humanas actuales son menores que las que existen entre éstas y las de los Neandertales, no hay duda de que los nuevos caracteres quedaron fijados en todos los *Homo sapiens* de hoy.

Concretando más, una especie de amplia distribución que se cruce libremente debe ser relativamente estable en el sentido evolutivo. Dicha especie va cambiando por completo de manera lenta, porque la ausencia de barreras para el intercambio de genes entre sus poblaciones determina una gran homogeneidad genética. Si además posee una adaptación normal, y la cultura humana puede ser interpretada como tal, la selección se producirá de igual modo para muchos de sus caracteres, lo cual fomenta adicionalmente su uniformidad general.

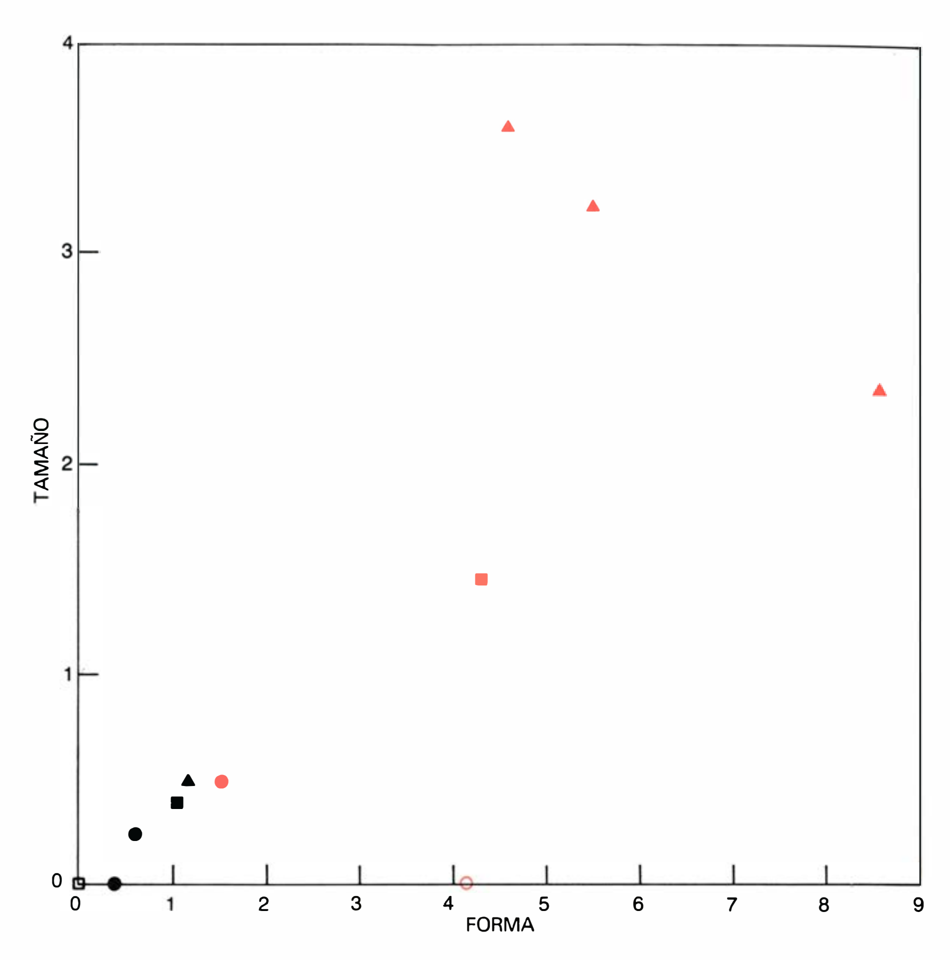
Si por otra parte la especie se nos presenta como muy fragmentada, quizá por varios grados de aislamiento geográfico, parece más probable un incremento en la diversidad. En pequeñas poblaciones aisladas, la sustitución de genes por la presión de la selección natural será más rápida. Unicamente si hay alguna ventaja adaptativa, por ejemplo una mejor adaptación a una nueva situación ecológica o una mejor explotación de la antigua, un patrón nuevo en una población de la especie puede llegar a ser el dominante de la misma como conjunto. El patrón adaptativo puede propagarse por el flujo de genes a otras poblaciones o por la simple sustitución de parte o de todas las poblaciones antiguas por la nueva al producirse la expansión y competencia con éxito de ésta por los recursos disponibles. ¿Cuál sería la historia de



LA LINEA DE ACCION del músculo redondo menor (*color*) está indicada en la vista dorsal de la escápula y parte del húmero derecho. Cuando el músculo se contrae, tira del húmero hacia la escápula reforzando la articulación; al mismo tiempo gira hacia fuera el brazo, el antebrazo y la mano. Todos los músculos mayores del hombre cuya acción hace descender el brazo, como al arrojar un objeto o asestar un golpe, tienden a volver brazo y mano hacia dentro. Al neutralizar esta rotación, el músculo de la espalda redondo menor proporcionaría a los Neandertales un dominio más preciso del brazo.

los Neandertales contemplada a la luz de estos procesos?

Hemos mencionado dos posibilidades: o una evolución en todo el ámbito de la especie (o en una amplia población de ella) en virtud de una presión selectiva común, o una evolución más rápida sólo de una fracción de la población hacia una adaptación concreta, después de la cual esa fracción sustituiría a las demás en razón de su ventaja adaptativa. Las dos posibilidades se corresponden aproximadamente con las interpretaciones corrientes del motivo por el cual tras cierto tiempo surgieron hombres de tipo moderno y desaparecieron los Neandertales. Las dos interpretaciones suponen distintos grados de complejidad en la base genética de las diferencias anatómicas observadas. Si los Neandertales evolucionaron localmente hacia pueblos del Paleolítico superior, sería de esperar que unos pocos caracteres genéticos de codificación simple fueran los responsables de las diferencias anatómicas que justificasen su aparición y expansión a través del Próximo Oriente y Europa durante algunos, escasos, milenios. El ritmo de tal evolución en poblaciones locales podría haberse acelerado por influencia de adaptaciones del comportamiento sobre ciertos aspectos del desarrollo, como la robustez de los huesos de las extremidades; esta característica es conocida por ser sensible, dentro de unos límites, a patrones de comportamiento individual. Si, por el contrario, existió una significativa migración de pueblos no neandertalianos seguida de cruzamiento y sustitución, entonces podría estar implicada una serie extremadamente compleja de circunstancias de sustitución y cambio genético.



ANALISIS MULTIVARIANTE de cráneos fósiles y actuales que compara 18 mediciones de tamaño (*ordenadas*) y forma (*abcisas*). Se ha tomado como punto de referencia un valor medio de los cráneos del Paleolítico superior europeo (*cuadrado vacío*). El más alejado de este punto, en lo que se refiere a la forma y bastante alejado por su tamaño, es el cráneo de Petralona, del Pleistoceno medio (*triángulo coloreado en el extremo derecho*). Más alejados en tamaño pero no en forma lo son los cráneos del hombre de Rhodesia (*triángulo coloreado en el centro superior*) y un Neandertal de Amud, en el Próximo Oriente (*triángulo coloreado en la parte más alta*). El cuadrado coloreado situado cerca del centro representa el valor medio de cráneos de neandertales europeos; el de Steinheim, del Pleistoceno medio europeo (*círculo coloreado vacío*), si bien es menor en tamaño que el promedio de los Neandertales, está muy cerca de ellos por lo que atañe a la forma. Sorprendentemente, los cráneos de Saccopastore (*círculo coloreado lleno*), que figuran como los más recientes representantes de los primitivos neandertales, se hallan cerca de los valores medios de dos conjuntos de cráneos modernos (*círculos negros*): noruegos y zulúes. Lo mismo sucede con dos cráneos de Qafzeh (*triángulo negro*) y otro ejemplar levantino, Skhūl 5 (*cuadrado negro*). Los cráneos modernos y los levantinos no divergen significativamente del promedio de cráneos europeos del Paleolítico superior. Este análisis de tamaño y forma de Penrose se debe a Christopher Stringer, del British Museum (Natural History) londinense.

Los mismos fósiles proporcionan algunos indicios de la complejidad de las bases genéticas de las diferencias anatómicas. Primero, el modelo neandertaliano parece haberse conformado lentamente durante el final del Pleistoceno medio y los comienzos del Pleistoceno superior. Esto sugiere que el tipo de base genética compleja que puede acumularse a lo largo de muchos milenios podría haber sido responsable del modelo neandertaliano. Segundo, los restos fósiles de niños neandertalianos muestran que la característica morfología del grupo se manifestaba ya a partir de los cinco años o quizá desde antes. En vista de que es difícil imaginar qué clase de actividad podría afectar seriamente al tipo de desarrollo de un niño, parece probable que existiese una determinación genética compleja del desarrollo de varios caracteres del modelo morfológico neandertaliano.

A grandes rasgos, pues, el modelo físico neandertaliano fue evolucionando durante 50 milenios o más; después se mantuvo relativamente uniforme durante otros tantos 50 milenios. Más tarde se produjo el indicado tránsito dentro del área de los Neandertales hacia una anatomía humana esencialmente moderna en un plazo de unos 5000 años aproximadamente. Las diversas consideraciones evolutivas y anatómicas parecen conformar mejor un modelo que presente la evolución de poblaciones de hombres modernos (de gentes de inicios del Paleolítico superior en Europa y del Musteriense final en Próximo Oriente) en aislamiento parcial de la mayoría de los Neandertales. Estas poblaciones pueden haber surgido de un grupo estrictamente neandertaliano o de uno que no lo fuese. En todo caso, dichas poblaciones se dispersaron, absorbiendo y sustituyendo a varias poblaciones locales de Neandertales a través del Próximo Oriente y Europa. La época y el lugar del establecimiento de estos primeros pueblos modernos dentro del área neandertaliana no nos son todavía conocidos.

La gran fuerza selectiva que favoreció el físico moderno sobre el de los Neandertales está por descubrir. ¿Fue tal vez el cambio climático? De hecho, el último período glaciar sitúa su punto más frío a más de 10.000 años después del tránsito Neandertal-hombre moderno, y no existe correlación consistente entre esta transición y algún otro cambio climático importante. ¿Fue acaso la ecología? Ambos tipos humanos cazaban las mismas presas y presumiblemente recolectaban los mismos productos vegetales.

¿Fue su avance cultural? La mejor

prueba en este sentido es la morfología de los instrumentos líticos. Resulta difícil imaginar que los instrumentos específicos del Paleolítico superior pudiesen suponer una ventaja sobre los del Musteriense para la caza, la recolección de alimentos o cualquier otra actividad de subsistencia. Es más probable que los instrumentos musterienses hubiesen iniciado paulatinamente las formas del Paleolítico superior, con lo que finalmente alcanzarían un umbral en los patrones de subsistencia humana, y la única indicación de haberlo alcanzado aparece en los propios instrumentos. Se podría pensar que al cruzar este umbral, el voluminoso modelo neandertaliano resultase ya superfluo y excesivo para sus necesidades alimenticias, por lo que se iniciaría una rápida reducción en el tamaño del cuerpo y comprensiblemente también un cambio en todos los rasgos específicamente neandertalianos. Como hipótesis alternativa, la mejora en las técnicas de trabajo de la piedra y los correlativos cambios de hábitos pueden haber proporcionado una significativa ventaja adaptativa a las poblaciones menos corpulentas del Paleolítico superior.

Es interesante comprobar que en un momento dado, situado entre los 40.000 y los 35.000 años, hubo un marcado incremento en la complejidad del sistema sociocultural de estos homínidos. Inmediatamente después, variadas formas artísticas constituyeron un rasgo característico de las estaciones arqueológicas, implicando la existencia de ritos bien establecidos para diversas clases de comportamiento social. Aunque existían rituales desde mucho antes entre los Neandertales, como se colige por las prácticas de enterramiento, un rápido incremento en su complejidad sugiere que se habría sobrepasado algún umbral en la evolución del sistema sociocultural. El paso de tal umbral pudo implicar una significativa influencia sobre la evolución biológica de esas poblaciones prehistóricas.

Los problemas subsisten: en el plano teórico, la naturaleza de la ventaja capaz de conferir superioridad a la transición, y en el factual, la falta de fósiles de edad precisa que aclararían la historia real. Aun así, la importancia de los Neandertales reside en que es mucho lo que ahora conocemos sobre ellos, incomparablemente más de lo que nos son conocidos otros pueblos que vivieron en la misma época. El contrastar este caudal de información con lo que conocemos sobre evolución en general, ofrece con mucho la mejor oportunidad para el estudio científico del desarrollo humano en el Pleistoceno superior.

Respuestas eléctricas evocadas desde el cerebro humano

Desde el cuero cabelludo pueden registrarse mínimos cambios de potencial generados en regiones sensoriales del cerebro. Tales registros permiten conocer el funcionamiento cerebral en condiciones normales y patológicas

David Regan

¿Cuáles son los procesos nerviosos que subyacen a la conducta y a la percepción humanas? Para responder a esa pregunta se ha seguido una aproximación experimental que consiste en introducir microelectrodos en el cerebro de animales sujetos a investigación al objeto de estudiar la actividad de neuronas individuales, o células nerviosas, en respuesta a una estimulación sensorial específica. La técnica de registro de células individuales se ve limitada por el escaso número de neuronas que pueden examinarse a la vez, lo que constituye un inconveniente a la hora de extrapolar la complejidad de la percepción humana consciente a partir de las investigaciones realizadas con dichas células individuales. Además, es obvio que no puede practicarse la técnica en su forma actual en sujetos humanos.

Un método alternativo, y asimismo experimental, lo ha supuesto la medición de la actividad eléctrica de conjuntos de neuronas localizados en el cerebro durante la ejecución de determinadas tareas perceptivas o de comportamiento. Dicha actividad nerviosa genera corrientes eléctricas que atraviesan el cráneo y originan mínimos cambios de potencial, denominados potenciales evocados, que pueden registrarse mediante electrodos superficiales de disco fijados en el cuero cabelludo. La técnica de los potenciales evocados ha ido perfeccionándose a lo largo de los últimos veinte años. Establece un puente entre detalladas mediciones cualitativas de la percepción consciente en sujetos humanos, por un lado, y registros de neuronas individuales, del cerebro y vías sensoriales de animales de experimentación, por otro.

La actividad eléctrica resultante de los miles de millones de neuronas cerebrales se registra a través del tradicional electroencefalograma (EEG). Esos registros no nos revelan gran cosa sobre la percepción sensorial, porque no suelen estar relacionados con estímulos específicos de la percepción. No es el caso de la técnica de potencial evocado. Así, cuando la retina mira un tablero de ajedrez, las señales pasan desde las neuronas retinianas, situadas en el fondo del ojo, hasta el área visual del córtex, en la zona posterior del cerebro, a través de los canales emplazados en el mesencéfalo. En el área visual activan neuronas que procesan la información del tablero. Esas neuronas generan, a su vez, débiles potenciales evocados que pueden captar electrodos situados en el cuero cabelludo sobre el córtex visual. De un modo parecido pueden registrarse potenciales evocados procedentes del área auditiva del córtex cerebral, subsiguientes en este caso a súbitos estímulos auditivos, como el ruido de un chasquido o de una nota musical.

La técnica de potenciales evocados ha tenido tres aplicaciones principales. En primer lugar, contribuyó a revelar actividades específicas del cerebro, en las que distintos canales tratan simultáneamente tipos de información diferentes. En segundo lugar, ha constituido un indicador objetivo de la función sensorial cuando los tests de información resultaban impracticables o no fiables (los que se realizan con niños, por ejemplo). Por último, logra diferenciar los trastornos orgánicos de los psicogénicos.

El principal problema que se plantea el registro de potenciales evocados es el de su detección. Por su extrema debilidad quedan completamente enterrados en la actividad eléctrica espontánea del cerebro. La señal registrada por el electroencefalograma alcanza normalmente una amplitud entre los 50 y los 100 microvolt; por contra, los potenciales evocados suelen ser inferiores a los cinco microvolt y pueden llegar hasta valores comprendidos entre la banda de 0,5 y 1 microvolt. Para el investigador de potenciales evocados, las señales registradas en el encefalograma constituyen un indeseable y ensordecedor ruido de fondo.

Dos son los métodos que se emplean habitualmente para realzar o intensificar la señal de los potenciales evocados sobre ese ruido. Consiste el primero en promediar las señales puntuales. Ciertos estímulos (un chasquido, un pellizco o la aparición repentina de una señal visual) se repiten muchas veces, a intervalos suficientemente largos como para que el cerebro restablezca su estado de reposo entre cada suceso. Cada respuesta cerebral se denomina un potencial evocado puntual (o transitorio) y su amplitud puede medirse por un instrumento computerizado. Cuando se ha sumado y almacenado gran número de potenciales evocados transitorios e individuales, el ordenador calcula la amplitud media de cada punto del trazo y dibuja la curva promedio. El experimento supone que todos los potenciales evocados transitorios e individuales son idénticos y ocurren exactamente a la vez, tras el estímulo. Puesto que la actividad encefalográfica de fondo no se correlaciona con el estímulo, sino que varía aleatoriamente en función del mismo, la suma de los ruidos de fondo aumenta mucho menos rápidamente que la suma de los potenciales evocados. En consecuencia, aunque en una sola respuesta el potencial evocado queda completamente enmascarado por el ruido de fondo, surge con nitidez en la respuesta promedio computada de, pongamos por caso, unos doscientos estímulos. Estímulos sensoriales diferentes, piénsese en la aparición y desaparición de una representación o el desplazamiento en profundidad de un objeto, producen potenciales evocados muy distintos.

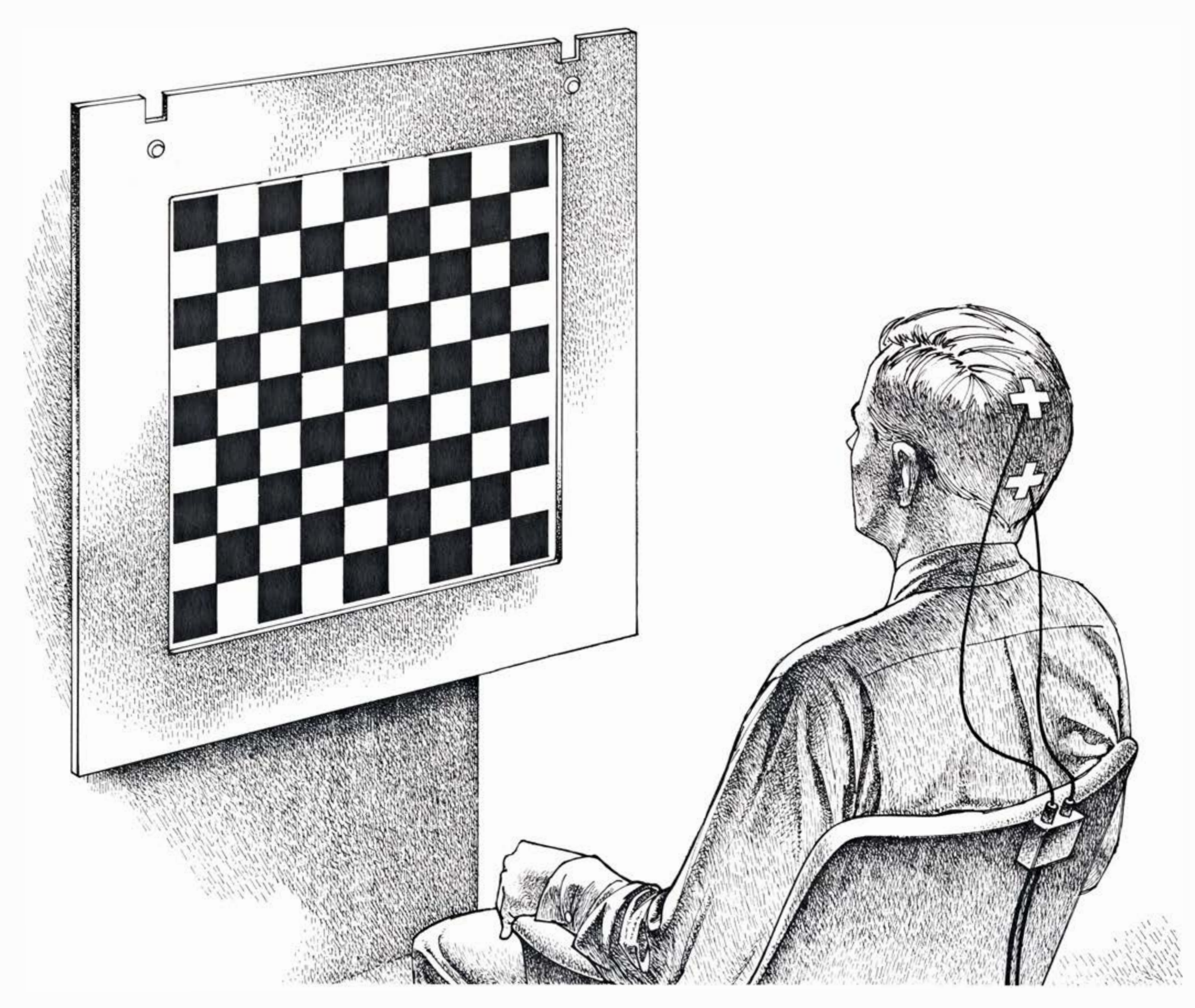
En los albores de la década de 1950, George Dawson, de la Universidad de

Londres, construyó el primer dispositivo automático, apto para sacar promedios del registro de potenciales evocados puntuales.

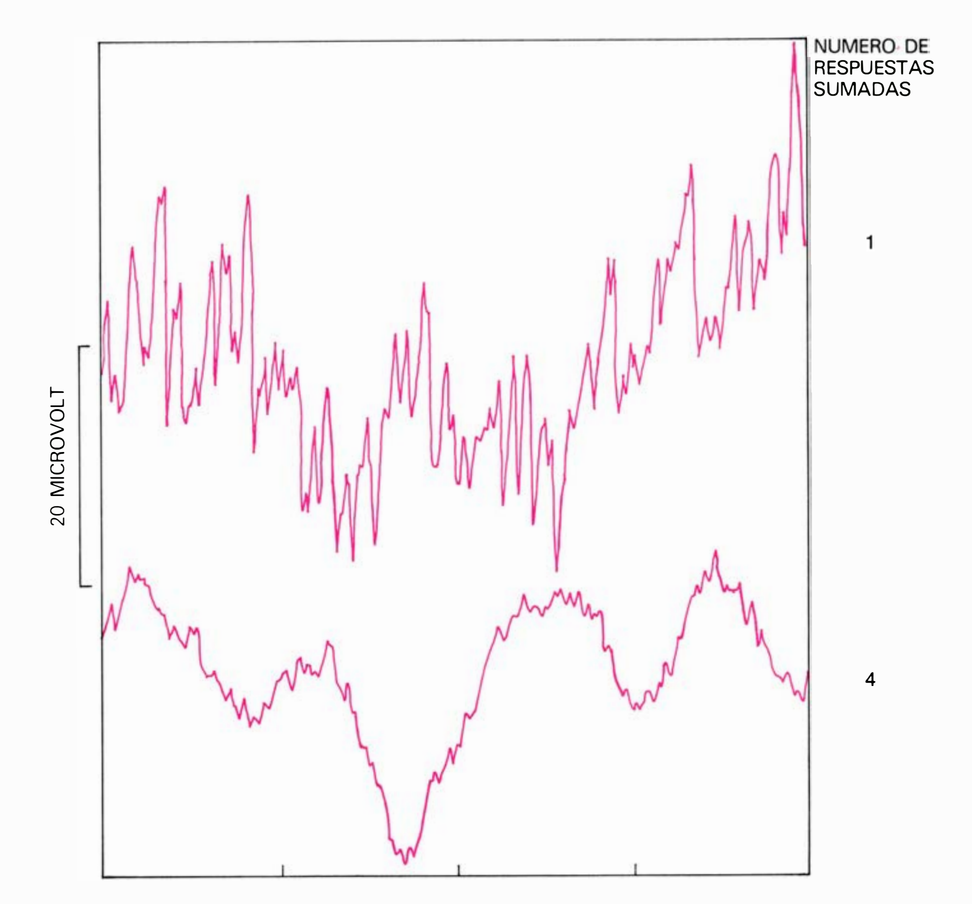
Aunque el aparato era, en parte, mecánico, poseía la suficiente eficacia como para aportar datos que siguen siendo válidos en nuestros días. Un ordenador que ya promediaba de un modo íntegramente electrónico fue construido más tarde por Manfred Clynes y Michael Kohn, del Rockland State Hospital, Nueva York. La producción industrial de esa máquina permitió que cientos de laboratorios y hospitales emprendieran la investigación de los potenciales evocados puntuales a mediados de los años sesenta.

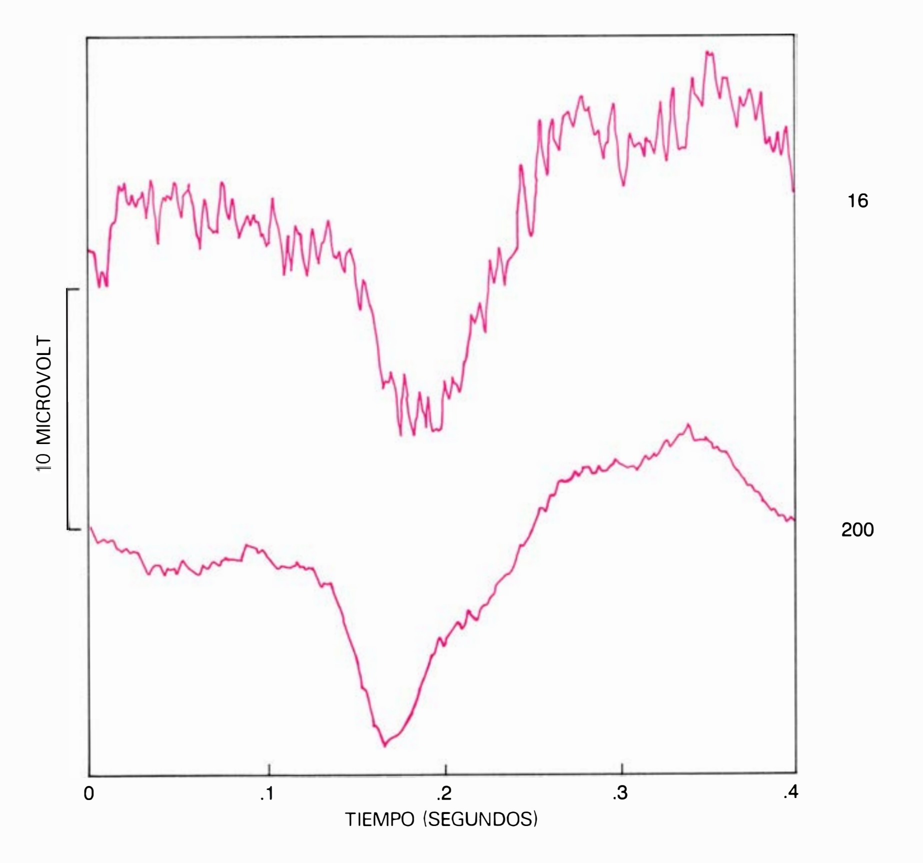
El segundo método de registro precisa de la generación de potenciales evocados continuos, que varían bastante de los potenciales evocados puntuales. Pasado cierto lapso de tiempo tras la aparición del estímulo (que se repite a gran velocidad), los sucesivos potenciales evocados, que van encabalgándose, se transforman en una serie de ondas de actividad eléctrica idénticas que se repiten con la misma frecuencia que el estímulo sensorial. En el método de potenciales evocados continuos se pretende que el cerebro no tenga tiempo de recobrar su estado inicial entre dos estímulos consecutivos. Como ejemplos de tal estimulación reiterativa podemos considerar una luz intermitente, el rápido tictac de un metrónomo eléctrico o una varilla que se desplace en profundidad. En algunos estudios, se complementan las observaciones de una función del cerebro dada por potenciales evocados puntuales y continuos. Desde el punto de vista práctico, el método de los potenciales continuos tiene la ventaja de su celeridad: es unas cien veces más rápido, lo que puede resultar de particular importancia en estudios clínicos.

Los potenciales evocados continuos, registrados en el cuero cabelludo, deben extraerse asimismo de la actividad eléctrica de amplitud más elevada del cerebro considerado como un todo, es decir, de la actividad eléctrica global del cerebro. Demostré ya en 1961 que era posible hacerlo con la ayuda de un analizador de Fourier. Aunque mi analizador era un dispositivo imperfecto, construido a partir de cápsulas de fonógrafo modificadas y un voltímetro doméstico, su funcionamiento se basaba en el procedimiento matemático desarrollado por J. J. Fourier en 1807. Supuse que una luz que parpadease *f* veces por segundo produciría un potencial evocado continuo procedente de neuronas cerebrales sensibles al parpadeo, cuya frecuencia de respuesta sería exactamente de *f* hertz (ciclos por segundo). El análisis de Fou-



ELECTRODOS implantados en el cuero cabelludo, sobre el córtex visual, en la región posterior de la cabeza. Detectan potenciales evocados visuales, es decir: los estímulos visuales específicos inducen pautas localizadas de comportamiento neuronal. En el experimento de arriba, realizado en el laboratorio del autor en la Universidad de Dalhousie, la imagen de un damero aparecía de repente en la pantalla. Dicho estímulo producía un potencial evocado en el córtex visual, que recogían los electrodos. Un ordenador de promedios extraía el potencial evocado de la actividad cerebral de fondo.





POTENCIAL EVOCADO PUNTUAL o transitorio, que puede provocarse con un solo estímulo brusco, verbigracia, un flash luminoso o un chasquido. La amplitud de la actividad total del cerebro suele ser mucho mayor que la del potencial evocado; ello permite que la respuesta pueda extraerse del ruido de fondo mediante un proceso de promedio. La curva superior muestra la actividad del córtex visual a los 0,4 segundos de la aparición de la imagen del damero; las flexiones de la curva se deben, casi por completo, a la actividad global de fondo del cerebro. La segunda curva muestra la suma de cuatro potenciales evocados; difícilmente podría detectarse en ella una respuesta visual. Tras sumar 16 respuestas, el potencial evocado gana en claridad, pero sigue apreciándose una notable cantidad de ruido de fondo. La última curva representa la suma de 200 respuestas al estímulo del modelo. El potencial evocado procedente del cerebro se halla libre casi de ruido de fondo. (Dibujos de A. Brotman.)

rier muestra que una señal que se repita *f* veces por segundo no se compone de todas las frecuencias posibles. Antes bien, consta de un número limitado de bandas estrechas con frecuencias centradas en los *f* hertz, 2*f* hertz, 3*f* hertz, etc. Por consiguiente, la señal está formada por un número finito de armónicos.

El analizador de Fourier rechaza todas las frecuencias que no correspondan, de un modo exacto, a esos armónicos. En consecuencia, la actividad desechada equivale a la mayoría de los indeseables "ruidos de fondo", puesto que no hay razón alguna para que cantidades apreciables de ruido aleatorio se produzcan a *f* hertz, 2*f* hertz, 3*f* hertz, etcétera, con precisa exactitud. Así pues, podemos extraer un potencial evocado continuo a partir de la actividad eléctrica global del cerebro, habida cuenta de que sabemos de antemano que la frecuencia del potencial evocado será exactamente igual a la frecuencia de repetición de los distintos estímulos.

Los registros del potencial evocado se han convertido en un importante instrumento para la investigación de la percepción humana (y constituyen asimismo una valiosa herramienta de trabajo en la investigación del conocimiento, pero de esto no nos vamos a ocupar aquí). En general, la técnica de los potenciales evocados ha servido de soporte de la hipótesis que afirma que las vías sensoriales del cerebro descomponen los estímulos sensoriales complejos en muchos rasgos abstractos que serán procesados, virtualmente de una forma independiente, por distintos canales. La hipótesis de los canales se basó en un principio en numerosos estudios psicofísicos de la visión; podemos situar su origen en 1801, año en que Thomas Young propuso que el número infinito de longitudes de onda del espectro se analizaban por medio de un número reducido de canales cromáticos. Entre las razones que explican el nuevo interés por la hipótesis de los canales se cuenta el hecho de que los avances técnicos en neurofisiología han conducido al descubrimiento de diferentes tipos de células cerebrales, cuyas distintas propiedades podrían proporcionar, a los canales de la percepción visual, un soporte físico. Y así, en los primeros años de la década de 1960, William B. Marks, W. H. Dobelle y Edward F. MacNichol, Jr., de la Universidad Johns Hopkins, y Paul K. Brown y George Wald, de la de Harvard, demostraron directamente que el ojo poseía realmente las tres clases de fotorreceptores (para rojo, verde y azul), cuya existencia había postulado, siglo y medio antes, Young.

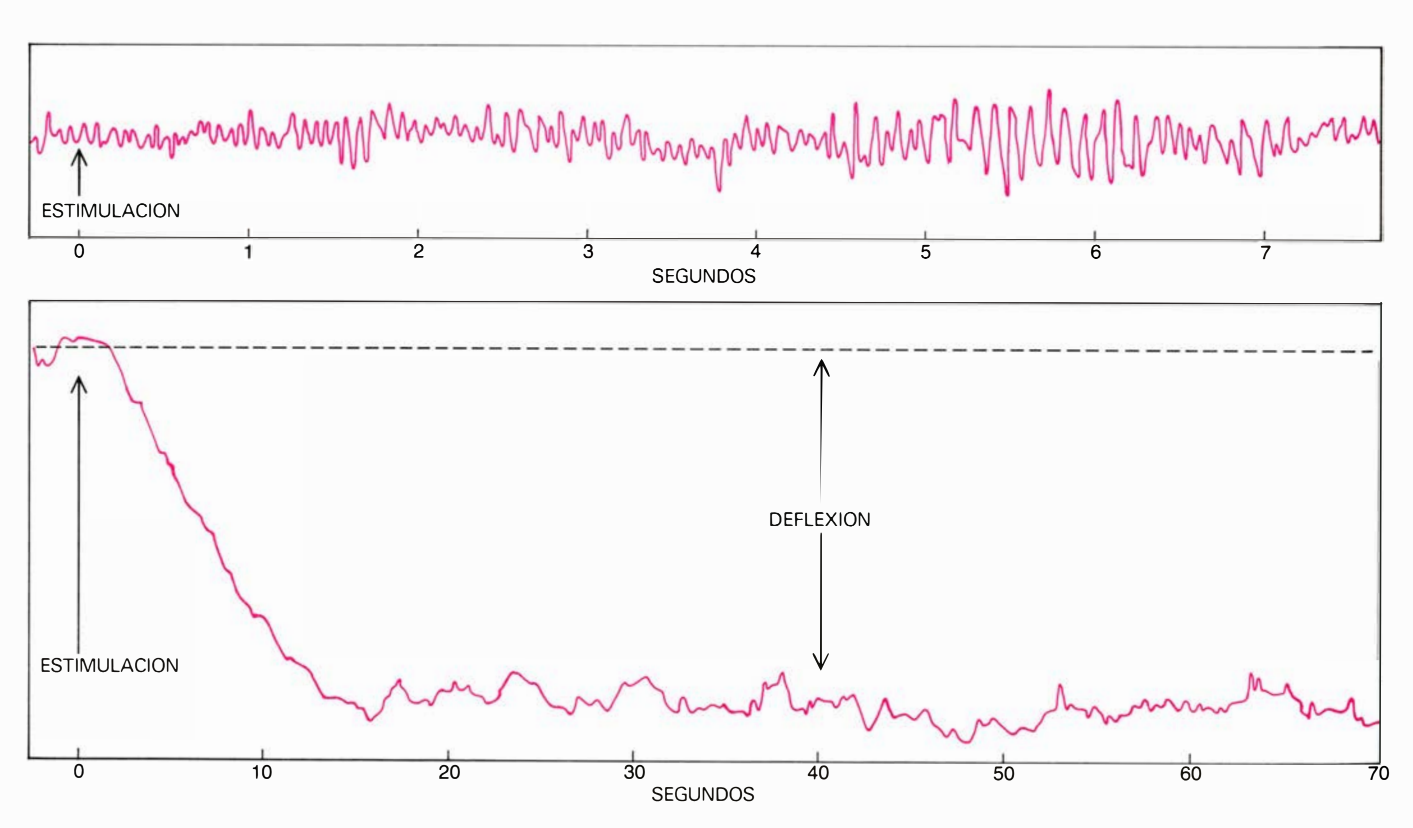
Más recientemente, Fergus W. Campbell, John G. Robson y Colin Blakemore, de la Universidad de Cambridge, han puesto de manifiesto que la información de los perfiles y las formas se procesa en canales paralelos que analizan la escena visual en estrechas bandas de frecuencia espacial de orientaciones distintas. Un soporte físico de esos canales de orientación puede estar constituido muy bien por los tipos de neuronas sensibles a la orientación que fueron descubiertos a finales de los 50 por David H. Hubel y Torsten N. Wiesel, de la Facultad de Medicina de Harvard, mediante registros con microelectrodos implantados en el córtex visual del gato.

La teoría de los canales de percepción se ha visto corroborada por otras muchas pruebas obtenidas en investigaciones psicofísicas y en estudios sobre potenciales evocados y sobre neuronas individuales a lo largo de los últimos quince años. Kenneth Beverley, Max Cynader y el autor combinaron esas tres técnicas para demostrar que las vías visuales procesan el movimiento y la posición en profundidad en canales paralelos que vienen a ser independientes (véase "Percepción visual del movimiento en profundidad", INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, octubre de 1979). Se dispone ya de gran cantidad de pruebas que confirman que las vías visuales tienen canales distintos para apreciar variaciones de tamaño y para los estímulos intermitentes.

Según parece, las vías auditivas procesan también la información a través de canales. Investigaciones en humanos, realizadas en 1972 por R. H. Kay y D. R. Matthews, de la Universidad oxoniense, y en fecha más próxima por Brian W. Tansley y el autor en la Universidad de Dalhousie, pusieron de manifiesto que los cambios en la frecuencia e intensidad de un sonido sufren su procesamiento en canales paralelos. Se descubrió un posible soporte físico para tales canales en 1964. Sus autores, Edward F. Evans e Ian C. Whitfield, de la Universidad de Birmingham, observaron que algunas neuronas se activaban por cambios en la frecuencia de un sonido, aunque respondían levemente, si es que respondían, a sonidos continuos, en tanto que otras neuronas respondían de una forma intensa al estímulo de sonidos prolongados.

Hoy, la hipótesis de los canales ofrece pautas para el diseño de nuevos tests sensoriales que ayudan a la detección y diagnóstico de enfermedades. Si una enfermedad afecta a un canal, pero no a los demás, el test habitual que no detecte el canal interesado tampoco detectará quizá la enfermedad. La prueba de los distintos canales, uno a uno, nos ayudará en un diagnóstico más sensible y específico. En ese contexto, los registros de potencial evocado ofrecen un método objetivo para someter a prueba los canales en casos en que el test de percepción resulta impracticable o carece de eficacia (como ocurre con los niños pequeños). Esa posibilidad de carácter práctico se funda en la observación de que por cada canal de percepción descubierto hasta el presente existe un tipo correspondiente de potencial evocado.

Pero los potenciales evocados no se limitan a ser formas complejas del estudio de la percepción. Fácilmente se pasa por alto que de la mayor parte del rendimiento nervioso de oídos y ojos no llega a tenerse un conocimiento consciente. Verbigracia, muchas señales ópticas que atañen al autogobierno de la actividad corporal (piénsese en el ajuste del tamaño de la pupila ocular en respuesta a los cambios de intensidad luminosa). Dado que los métodos de registro del



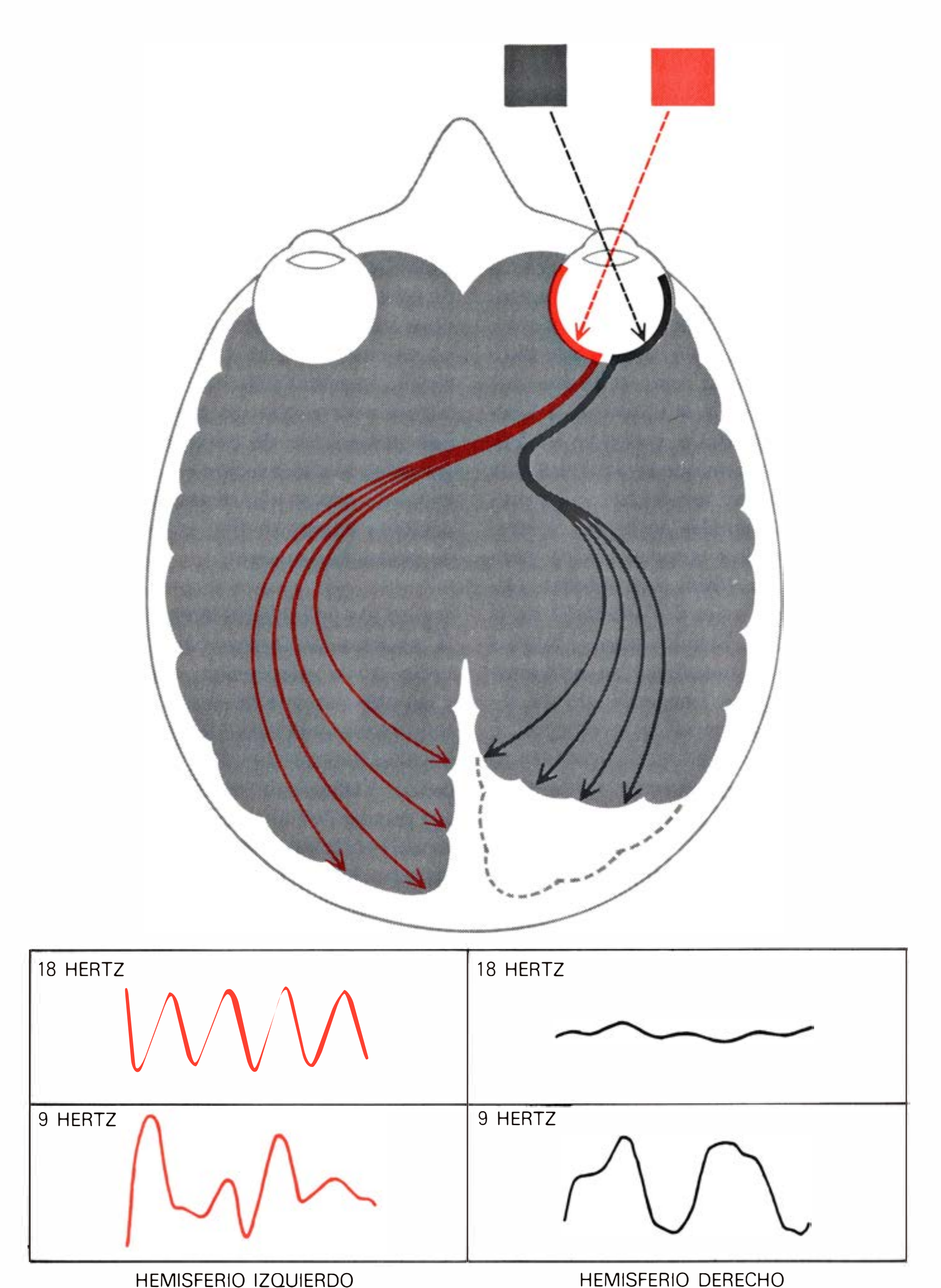
POTENCIAL EVOCADO SOSTENIDO o continuo, que puede producirse por un estímulo sensorial reiterativo, como es el caso de una luz intermitente. La curva superior representa un registro continuo de la actividad cerebral global (electroencefalograma, EEG), registrada por electrodos implantados en el cuero cabelludo encima del córtex visual. Se distinguen perfectamente saltos pronunciados de actividad alfaondulatoria con una frecuencia de 10 hertz (ciclos por segundo) y una amplitud de casi 50 microvolt. En el primer segundo del registro no existe estimulación visual; después, una fuente luminosa emite destellos intermitentes a una frecuencia de 15,5 veces por segundo. El potencial evocado no se llega a detectar quizás en el electroencefalograma porque la respuesta puede difuminarse en el ruido de fondo. La curva inferior muestra la salida de un analizador de Fourier cuya entrada era la curva del EEG. Cuando la luz comienza a destellar, el analizador revela la presencia de un potencial evocado. La amplitud de la deflexión viene a ser de cinco microvolt. El potencial evocado permanece aproximadamente constante durante todo el período de registro y no se ve afectado por los saltos de actividad de alfa en el electroencefalograma. El autor llevó a cabo el registro en la Universidad de Londres.

potencial evocado detectan esa actividad cerebral, pueden emplearse en la investigación de aspectos de la función cerebral imposibles de estudiar directamente en ensayos visuales o auditivos.

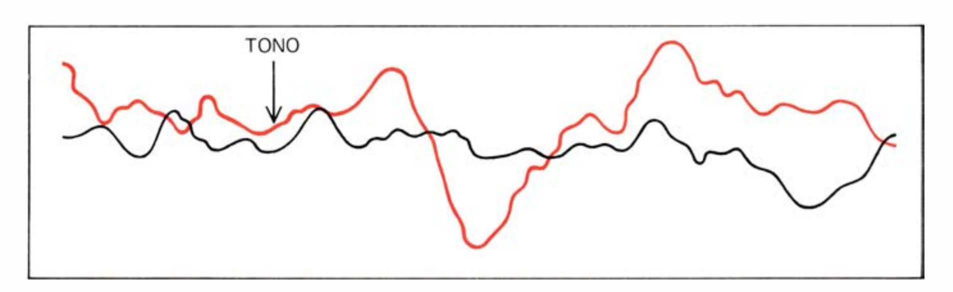
Dimos con un ejemplo de ello mientras teníamos entre manos el desarrollo de un método de potencial evocado para facilitar a los neurocirujanos la tarea de localizar tumores cerebrales. Se había extirpado a una mujer un pequeño tumor localizado en la parte posterior del hemisferio cerebral derecho. A lo largo de la intervención fue preciso extirpar el córtex visual primario del lado derecho del cerebro; ello le acarreó la ceguera de la zona izquierda del campo visual de cada ojo. Como era de prever, una luz que centelleaba 18 veces por segundo en el campo visual izquierdo de un ojo no provocaba ningún potencial evocado, en tanto que ese mismo brillo intermitente en el campo visual derecho del ojo en cuestión desencadenaba un potencial evocado normal. Mas, para nuestra sorpresa, una luz que se aplicaba a una frecuencia de nueve veces por segundo producía nítidos potenciales evocados procedentes de ambos lados del cerebro. Parecía, pues, que el potencial evocado producido por el foco intermitente de 18 hertz se originaba en una zona del córtex visual cuya actividad era necesaria para la percepción visual y que el potencial evocado producido por el foco intermitente de nueve hertz se originaba en una zona del córtex visual incapaz, por sí misma, de mantener la percepción visual.

Recientemente se han descrito descubrimientos adicionales observados en la Facultad de Medicina Mont Sinai de la Universidad de Nueva York. Sus autores, Ivan G. Bodis-Wollner, Adam Atkin, Edward L. Raab y Murray A. Wolkstein, registraron típicos potenciales evocados de un paciente quien, en los exámenes cerebrales realizados por rayos X, había mostrado el córtex de asociación visual, si bien su córtex visual primario permanecía intacto. Se hacía evidente que, en ese enfermo, el córtex visual primario, por sí solo, resultaba insuficiente para mantener la percepción visual y suficiente o capaz para generar potenciales evocados típicos (aunque un tanto anormales).

Hasta el presente, la principal aplicación práctica de los registros de potenciales evocados se ha centrado en el ensayo sensorial clínico. Isabelle Rapin y L. J. Graziani, del Albert Einstein College de Medicina de Nueva York, comunicaron una aplicación de este tipo en 1967. Un grupo de infantes cuyas madres fueron atacadas durante la gestación por el virus de la rubeola nacie-



POTENCIALES EVOCADOS VISUALES registrados a partir de una paciente cuyo córtex visual primario derecho le había sido extirpado quirúrgicamente; a consecuencia de lo cual quedó ciega para el campo visual izquierdo de cada ojo. Si se le estimulaba el campo visual izquierdo con una luz intermitente a una frecuencia de 18 veces por segundo, no se producía potencial evocado en el hemisferio cerebral ciego. Para nuestra sorpresa, si se le estimulaba el campo visual izquierdo con una luz intermitente a una frecuencia de 9 veces por segundo se originaban potenciales de amplitud similar en ambos hemisferios, el ciego y el normal. El lento destelleo activaba, al parecer, una región del córtex que recibe información visual, pero que, por sí, no puede provocar percepciones visuales conscientes.

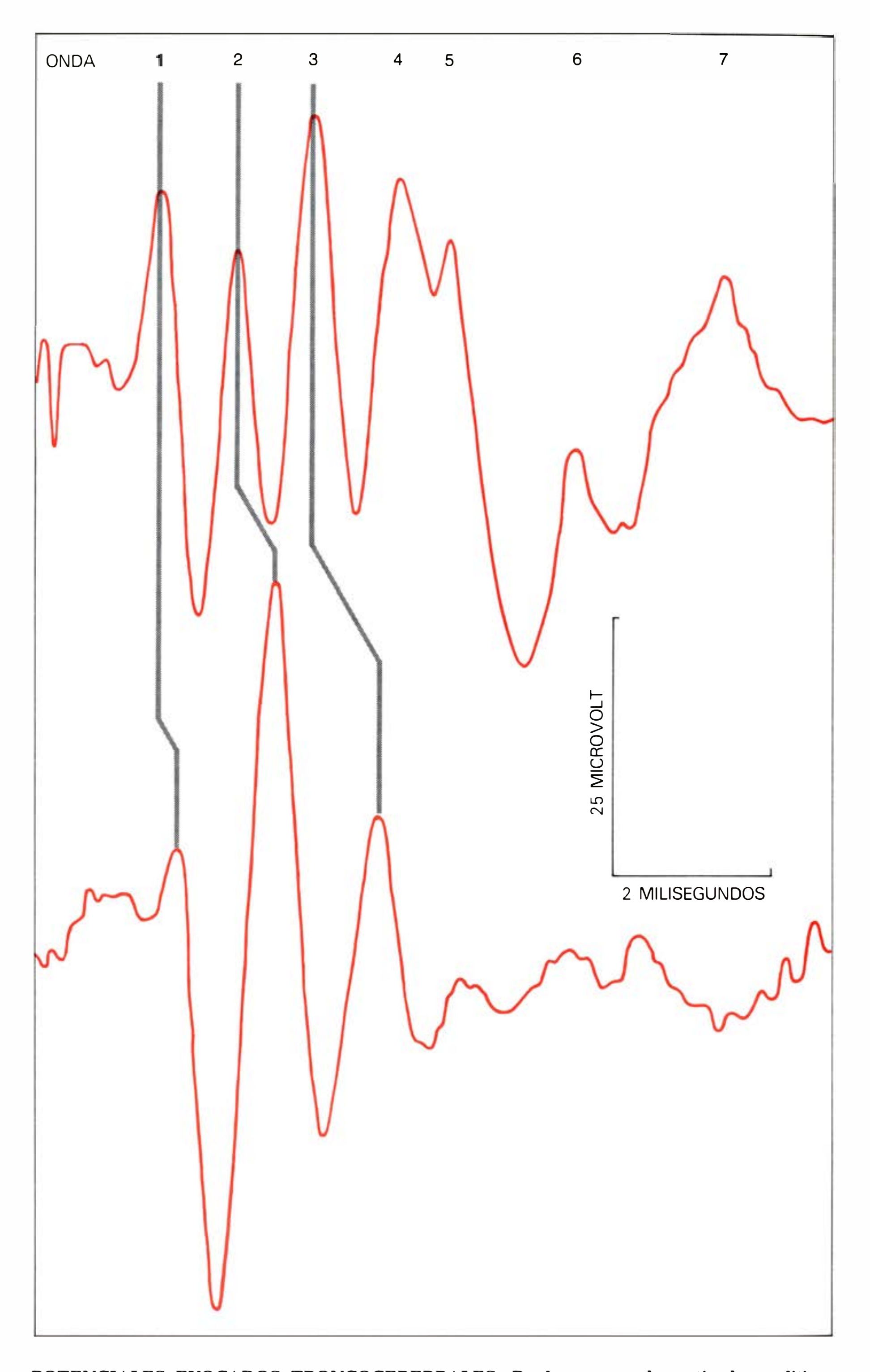


APLICACION DE UNA AYUDA AUDITIVA a un niño con defectos de audición. El ajuste de la misma se veía facilitado por el registro del potencial evocado. Sin el dispositivo mecánico, el niño no manifestaba potenciales evocados detectables en el córtex auditivo, ni siquiera en respuesta a tonos muy fuertes de 109 decibelios (*negro*). Sin embargo, al aplicar la ayuda auditiva, ésta pudo ajustarse para producir un potencial evocado muy nítido, incluso para sonidos de una intensidad de 89 decibelios (*color*). Este potencial es similar al registrado en niños con audición normal. Ambas curvas, registradas por Isabelle Rapin y L. J. Graziani, de la Facultad de Medicina Albert Einstein de Nueva York.

ron con defectos auditivos. En casos semejantes conviene evaluar el grado de debilitación precoz del oído, de suerte que puedan recibir una ayuda eficaz antes de que estén en disposición de empezar a entender y hablar. Rapin y Graziani se apresTaron a valorar los daños causados en la audición por la rubeola de una niña de veintiún meses de edad. Se encontraron con que no lograban registrar ningún potencial evocado del córtex auditivo de la pequeña, no obstante emplear como estímulo un sonido muy fuerte (de 109 decibelios). Al aplicarle un aparato auditivo, advirtieron que podían regular el dispositivo para producir potenciales evocados auditivos, nítidos; y ello no sólo para sonidos fuertes, sino también para otros menos intensos (89 decibelios). El dispositivo de ayuda auditiva garantizaba que las señales que llegaban al cerebro fueran suficientemente fuertes como para provocar un potencial evocado similar al inducido en niños normales. Aunque la mayoría de los estudios sobre potenciales evocados no aportan resultados tan claros, este ejemplo nos ilustra las virtualidades del método una vez que se superen las dificultades de orden técnico.

No todos los potenciales evocados se originan en los córtex cerebrales. Desde fecha reciente se ha convertido en un trabajo rutinario de hospitales y laboratorios el registro de potenciales evocados del tallo cerebral. Así, un chasquido produce una secuencia de potenciales evocados en los nudos de una serie de vías del tallo cerebral que pueden registrar electrodos implantados sobre el hueso mastoideo, tras el pabellón auditivo. Por ser tales potenciales muy pequeños (raramente exceden del microvolt) se hace obligado reducir al mínimo el "ruido de fondo" eléctrico generado por los músculos del cuello inmediatos. De ahí que los registros del tallo cerebral se practiquen durmiendo a los sujetos, que yacen tumbados en una habitación insonorizada y a oscuras.

Las respuestas auditivas del tallo cerebral fueron registradas, por primera vez, en 1970, por Donald L. Jewett, M. N. Romano y John S. Williston, del Hospital universitario de San Francisco, California. Se detectaron siete ondas discontinuas en los primeros diez milisegundos tras el estímulo sonoro (chasquido), que representaban la activación sucesiva de los núcleos auditivos del tallo cerebral. En varios laboratorios se ha dirigido la investigación hacia la localización, en el tallo cerebral, de los puntos precisos donde se originaban las siete ondas. Se compararon datos obtenidos por electrodos registradores implantados en el cerebro de animales de experimentación con datos obtenidos de pacientes humanos afectos de lesiones cerebrales cuya localización se sabía. Una interpretación ampliamente aceptada es la siguiente: a medida que las señales nerviosas parten de la cóclea o caracol, la onda 1 se genera por el disparo simultáneo de los impulsos nerviosos del octavo par (auditivo), la onda 2 coincide con la activación del núcleo coclear, la onda 3 nace en la oliva superior y las ondas 4 y 5 coinciden con la actividad nerviosa del colliculus inferior (hay muchos autores, no obstante, que opinan que puede intervenir más de un lugar en la formación de



POTENCIALES EVOCADOS TRONCOCEREBRALES. Pueden provocarlos estímulos auditivos bruscos. La curva superior muestra una respuesta normal típica. Se forman siete ondas distintas a lo largo de los primeros 10 milisegundos tras la aparición del repentino estímulo sonoro. Las ondas representan la activación secuencial de nervios y vías auditivas situadas en el tallo cerebral. La curva inferior se registró en un paciente con un tumor que había dañado su tallo cerebral. Las ondas posteriores a la tercera no se formaban y las ondas 2 y 3 aparecían retrasadas. Los registros fueron sacados por los investigadores Arnold Starr y Joseph Achor, de la Universidad de California en Irvine.

una onda). Se desconoce cuál sea el punto de origen de las ondas 6 y 7.

Las respuestas auditivas del tallo cerebral varían menos de unos individuos a otros que los potenciales evocados corticales; asimismo, resultan menos afectados por factores tales como que el sujeto preste atención al estímulo. En particular, el retraso entre el estímulo y la aparición de ondas individuales no oscila por encima de los 0,5 milisegundos en sujetos adultos normales, aunque la amplitud de las ondas sea un tanto variable. La fiabilidad de los registros del tallo cerebral constituye la razón más importante por la que esta técnica se ha manifestado como un instrumento clínico muy útil. Otro motivo de su rápida expansión se debe al trabajo de desarrollo que han llevado a cabo Robert Galambos y Steven A. Hillyard, de la Universidad de California en San Diego, Arnold Starr, de la Universidad de California en Irvine, y Terry Picton, de la Universidad de Ottawa.

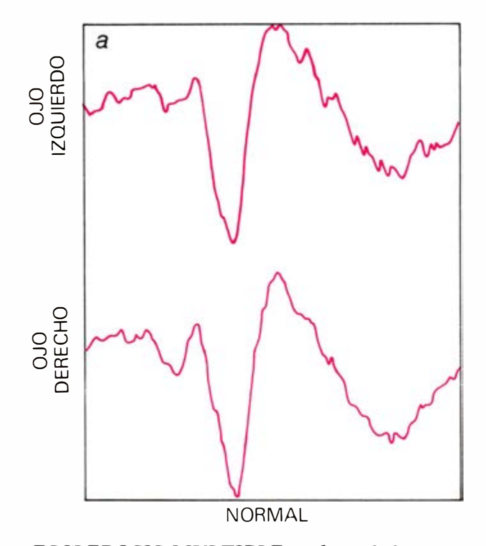
La detección y localización de tumores cerebrales es un ejemplo de la aplicación clínica de los potenciales auditivos del tallo cerebral. Starr y Joseph Achor registraron potenciales evocados del tallo cerebral en un individuo que padecía un tumor cerebral de localización incierta. Al comparar el registro del paciente con el de un potencial evocado normal resultó manifiesto que la onda 2 (núcleo coclear) y la onda 3 (oliva superior) se retrasaban anormalmente y que todas las demás subsiguientes a la onda 3 se perdían. Más tarde se localizó el tumor en la glándula pineal; había destruido estructuras del mesencéfalo, aunque no había afectado ni al nervio octavo ni al núcleo coclear. Las respuestas anormalmente retrasadas del tallo cerebral se han observado también en ciertos pacientes de esclerosis múltiple, enfermedad que destruye progresivamente el recubrimiento aislante de mielina de las fibras nerviosas. Esos potenciales evocados anormales, sumados a otros signos y síntomas clínicos, permiten dar un diagnóstico sólido de esclerosis múltiple en un estado precoz del mal.

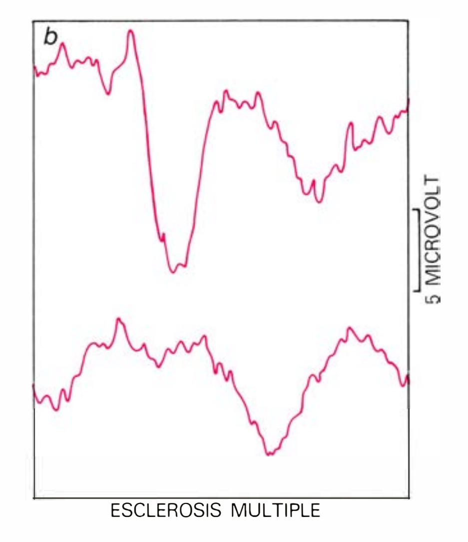
Tenemos otra aplicación de los registros del tallo cerebral en la detección de causas orgánicas para síntomas que pudieran considerarse, de otra manera, como puramente psicogénicos, si no fingidos. Así, Thomas J. Murray, John Noseworthy, John Miller y el autor estudiaron pacientes con síndrome posconmocional. Ese síndrome presenta un conjunto de síntomas angustiosos que en ocasiones sigue a un golpe en la cabeza y que comporta la extraña característica de que, en apariencia, no existen lesiones físicas que se correspondan con los síntomas. Hallamos que, en tales pacientes, los potenciales evocados del tallo cerebral estaban anormalmente desfasados a raíz de la conmoción; ello sugería que los potenciales evocados podían erigirse en método objetivo y útil para la detección de lesiones orgánicas en los pacientes.

Los potenciales evocados visuales pueden suponer también una valiosa ayuda en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. Incluso en pacientes que no evidencian signos clínicos de lesiones en el sistema visual, la enfermedad puede retardar la velocidad con que las señales se transmiten desde el ojo hasta el córtex visual. En 1972, A. M. Halliday, W. I. MacDonald y Joan Mushin, del National Hospital londinense, y Geoffrey Arden, del Institute of Ophthalmology, también de Londres, demostraron que esos retrasos podían medirse a través de registros de potenciales evocados. La principal respuesta ante un estímulo visual típico describe una onda que alcanza su pico máximo a los 100 milisegundos de la aplicación del estímulo. En sujetos normales el intervalo que media entre la presentación del estímulo y la onda viene a ser coincidente en el ojo izquierdo y el derecho, pero en los pacientes afectos de esclerosis múltiple la onda positiva se retrasa de una forma anormal en el ojo interesado. Hoy, numerosos hospitales de Europa y América del Norte emplean el registro de potenciales evocados típicos como un método auxiliar para el diagnóstico de la esclerosis múltiple.

Aunque los primeros potenciales evocados promedio que registró Dawson venían provocados por estimulación táctil, esas respuestas somatosensoriales habían quedado eclipsadas hasta hace poco por el estudio de respuestas visuales y auditivas. En el último quinquenio, sin embargo, se ha despertado el interés por los potenciales evocados somatosensoriales. Pueden provocarlos un estimulador de vibración mecánico, aplicado sobre la piel, o un ligero shock eléctrico, descargado directamente sobre un nervio del brazo o pierna. Roger Q. Craco y su grupo, del Jefferson Medical College de Philadelphia, han desarrollado métodos de registro de potenciales evocados somatosensoriales en la médula espinal por medio de electrodos superficiales implantados en la columna vertebral. Además, W. B. Matthews y D. G. Small, de Oxford, y el grupo de Craco han registrado respuestas somatosensoriales del tallo cerebral. Esa línea de investigación promete aportar un medio útil de control del desarrollo de la médula espinal y sus funciones a una edad temprana. Si añadimos a ello que esos métodos se hallan libres de riesgos y molestias, estarán pues justificados los esfuerzos que se inviertan para remontar los formidables problemas técnicos que plantean.

De las aplicaciones en clínica de los registros de potenciales evocados quizá la más prometedora sea la evaluación de las funciones visuales, auditivas y cerebrales en niños y adolescentes. En ese sentido, los registros típicos de potencial evocado se han empleado para controlar el desarrollo de la agudeza visual a lo largo de las primeras semanas y prime-



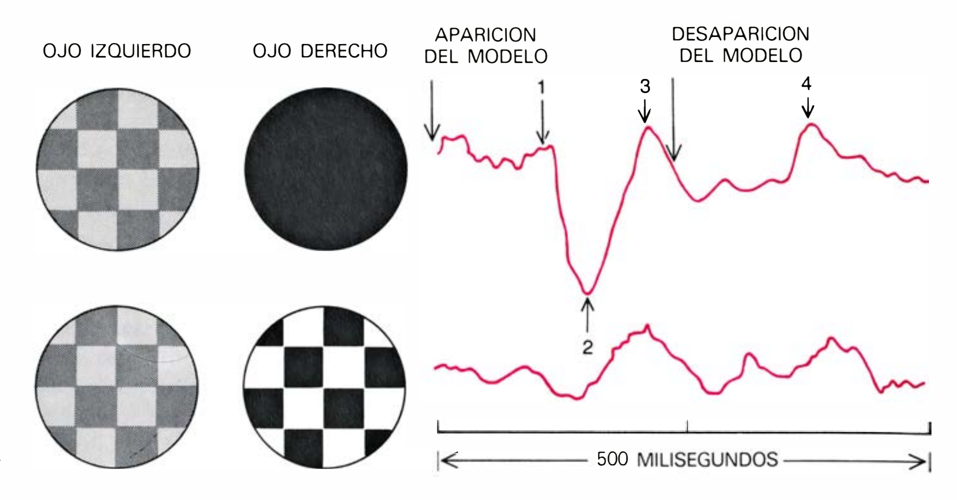


ESCLEROSIS MULTIPLE, enfermedad que provoca alteraciones en los potenciales evocados visuales. La detección de éstos sirve para el diagnóstico precoz de la enfermedad. En *a* se observan los potenciales evocados que provocan estimulación de los ojos derecho e izquierdo en un individuo normal con la imagen de un damero. El descenso de la onda mayor ocurre casi a la par en ambos ojos. En *b* se muestran los potenciales evocados de un paciente cuyo ojo derecho estaba afectado por esclerosis múltiple. La onda mayor está retrasada considerablemente en el ojo afectado y su amplitud también es menor. Los potenciales evocados retrasados se observan aun cuando no exista otro signo de daño visual. Registros realizados por A. Halliday, W. MacDonald y J. Mushin, del National Hospital de Londres.

ros meses de vida. En 1971, Russell Harter, de la Universidad de Carolina del Norte en Greensboro, se sirvió de registros de potencial evocado para demostrar que en el niño normal la agudeza visual es débil inmediatamente después del parto, y que en un entorno visual adecuado se va robusteciendo progresivamente con los días, hasta alcanzar casi el nivel del adulto a los seis meses de edad.

Si en los comienzos de la vida del pequeño un ojo envía señales defectuosas al cerebro y el otro ojo las envía normales, el córtex visual no se desarrollará bien (por ejemplo, en los niños con hipermetropía no corregida en un ojo se produce, con el tiempo, un desequilibrio entre el izquierdo y el derecho). La visión del ojo defectuoso puede corregirse con la prescripción de lentes desde edad temprana; ahora bien, si transcurre cierto tiempo con la visión deficiente, los lentes ya no podrán corregir el defecto porque el córtex visual se habrá desarrollado anormalmente. Ese fenómeno, conocido técnicamente por ambliopía, suele ir asociado con estrabismo. La ambliopía puede curarse si se aplica el correctivo a tiempo, pero si transcurre un lapso largo el fenómeno es irreversible.

Para evaluar la agudeza visual del adulto se acude al cuadro familiar de letras Snellen; no implica mayor dificultad. Pero el asunto cambia cuando nos proponemos medir la agudeza visual del infante. En 1971, Henk Spekreijse, L. H. van der Tweel y Lee H. Khoe, de la Universidad de Amsterdam, demostraron que los potenciales evocados típicos podían facilitar una medición objetiva de la agudeza visual. Observaron que la imagen de un damero de casillas pequeñas (de unos 0,3 grados de longitud) provocaba potenciales evocados relativamente débiles en el ojo ambliópico, pero que el tablero de casillas mayores (con lados de un grado de longitud) despertaba potenciales evocados de igual amplitud en ambos ojos, el sano y el enfermo. Samuel Sokol, del Tufts-New England Medical Center, perfeccionó la técnica de registro de potenciales evocados hasta hacer de la misma un útil instrumento para el estudio de la ambliopía.



VISION BINOCULAR DEFECTUOSA en niños con ambliopía (visión reducida que no puede corregirse con lentes). Ese defecto puede detectarse con la ayuda de un registro de potencial evocado típico. La curva superior representa el potencial evocado producido en un sujeto con visión normal cuyo ojo izquierdo se estimula con la imagen de un damero, mientras se mantenía tapado el derecho. Las ondas 1, 2 y 3 forman parte de la respuesta a la presentación del estímulo; la onda 4 es la respuesta a su desaparición. En la curva inferior se estimuló el ojo derecho; la presencia constante de la imagen acabó por suprimir, casi por completo, el potencial evocado producido por la estimulación del ojo izquierdo. Los sujetos con visión binocular defectuosa no muestran este efecto. Las curvas de la derecha fueron realizadas por L. H. Van der Tweel, Henk Spekreijse y el autor, en la Universidad de Amsterdam.

Cuando el investigador clínico se enfrenta con pacientes muy jóvenes, topa en seguida con la escasa paciencia de los pequeños que quizá no lleguen a cooperar si la sesión de registro se prolonga demasiado tiempo. El método usual de registro en niños consiste en mirar un tablero de cuadrados pequeños durante un minuto, aproximadamente, y luego, por el mismo tiempo, otro damero de cuadrados mayores mientras se van tomando registros de los potenciales evocados. En 1973 desarrollé una variante más rápida para el examen de niños ambliópicos. La diferencia estribaba en el tamaño de los cuadrados, que no era fijo, sino que oscilaba continuamente mientras se iban registrando los potenciales evocados. La imagen va de un lado a otro cuatro veces por segundo, en tanto que, de un modo simultáneo, el tamaño de los cuadrados aumenta de seis minutos a 60 minutos de arco, cada 30 segundos (se superpone una historieta animada al objeto estímulo para atraer la mirada del niño). El analizador de potenciales evocados traza una gráfica del potencial evocado x en función del tiempo; la curva representa también la amplitud del potencial en relación con el tamaño de los cuadrados. Con este método pueden registrarse en cuatro minutos dos potenciales evocados: uno del ojo sano y otro del ojo ambliópico del niño. Dichos potenciales evocados pueden ayudar al oftalmólogo a controlar la mejoría progresiva de la vista del pequeño paciente durante el tratamiento de la ambliopía.

Cuando la agudeza visual de un ojo se degrada gravemente, y en particular si degenera en estrabismo, puede verse afectada la capacidad de coordinar los ojos izquierdo y derecho con la consecuente pérdida de percepción estereoscópica en profundidad. La capacidad de percibir objetos en profundidad es una función visual sutil que no puede cuantificarse fácilmente; no obstante ello, las técnicas de potencial evocado han avanzado hasta un nivel en que pueden ya ofrecer una evaluación objetiva de la visión estereoscópica en adultos y niños.

En primer lugar, debe averiguarse si las señales procedentes de los ojos izquierdo y derecho interaccionan entre sí, o si se ha roto por completo la relación que vincula a los dos ojos. Spekreijse, van der Tweel y el autor utilizaron el registro de potenciales evocados para medir la interacción de las señales de los ojos izquierdo y derecho cuando llegan juntas al córtex visual. Observaron que, al estimular con un dispositivo gráfico sólo el ojo izquierdo, se provocaba un potencial evocado nítido. Pero si, al propio tiempo, el ojo derecho contemplaba un tablero de ajedrez iluminado e inmóvil, se perdía casi por completo el potencial evocado que despertaba el estímulo en el ojo izquierdo. La intensidad del estímulo inmóvil sobre el ojo derecho, suficiente para suprimir el potencial evocado en el ojo izquierdo, constituye una medida de la interacción entre los dos ojos. Ese efecto supresor no se presenta en las personas que carecen de visión binocular; y es intermedio en los individuos cuya visión binocular es deficiente.

Aun cuando las señales procedentes del ojo izquierdo y el ojo derecho de un niño evidencien la existencia de interacción, ello no implica necesariamente que el muchacho tenga percepción de la profundidad. La visión estereoscópica depende de ciertas células nerviosas del cerebro que son sensibles a las mínimas diferencias geométricas que median entre las imágenes retinianas derecha e izquierda, cuyo origen es la separación horizontal de siete centímetros entre ambos ojos. Spekreijse y el autor, trabajando en la Universidad inglesa de Keele, mostraron que los potenciales

evocados podían emplearse para medir específicamente la actividad de tales células.

La mayor dificultad a la que hubimos de hacer frente fue probar que los potenciales evocados obedecían a cambios en la localización del objeto en profundidad y no a los movimientos asociados del objeto que podían apreciarse por cada ojo independientemente. Resolvimos el problema mediante un modelo generado por ordenador, del mismo tipo que el desarrollado por Bela Julesz, de los laboratorios Bell. Cuando se observaba el modelo a través de un par de lentes rojos y verdes, cada ojo veía un conjunto de puntos dispuestos al azar; cuando ambos ojos contemplaban aquella configuración, sin embargo, aparecía una región cuadrada próxima al centro de la imagen, suspendida en profundidad por encima del plano del modelo.

Con la ayuda de tres proyectores de diapositivas logramos que el cuadrado central de la imagen estereoscópica diera la impresión de moverse adelante y atrás, en profundidad. Cada vez que el cuadrado se movía en profundidad, acercándose o alejándose del sujeto, se producían potenciales evocados distintos. Kenneth Beverley y el autor descubrieron que los movimientos de aproximación y distanciamiento originaban potenciales evocados ligeramente distintos, lo que permitió pensar en la existencia de grupos diferentes de neuronas sensibles a las dos direcciones del movimiento en profundidad. Cynader y el autor verificaron de inmediato esa hipótesis a través de registros de neuronas individuales pertenecientes al córtex visual de un gato anestesiado. Sería inviable registrar potenciales evocados estereoscópicos en niños, con nuestra técnica, porque cuesta mucho controlar la dirección de la mirada de un niño. Pero Julesz y Dietrich Lehmann acaban de desarrollar un método que posibilita tales pruebas. Con la ayuda de un ordenador pueden crear un estímulo estereoscópico en la pantalla de un televisor de seis pies. Los niños contemplan la pantalla desde muy cerca, y de ese modo la dirección de sus miradas apenas si tiene importancia.

Los potenciales evocados pueden emplearse también en tests de visión del color. Cerca del ocho por ciento del total de la población masculina nace con deficiencias en la visión cromática. Dicho trastorno congénito raramente supone un inconveniente mayor en la vida diaria, pero los defectos adquiridos de la visión del color constituyen uno de los primeros síntomas de ciertas enfermedades oculares; por consiguiente, pueden suponer una ayuda útil para el diagnóstico de las mismas. Aunque en términos generales resulta bastante sencillo evaluar la visión del color en un adulto que coopera, no podemos decir lo mismo cuando el sujeto de observación es un niño; e incluso en adultos se hace difícil dar con mediciones cuantitativas precisas de la visión del color.

Teniendo en cuenta esos problemas, Harry G. Sperling, de la Universidad de Texas, Spekreijse y el autor desarrollaron un test de potenciales evocados para la visión del color. El estímulo consistía en una mancha de luz amarilla que se transformaba bruscamente en una imagen de tablero de casillas pequeñas, rojas y verdes. La luminosidad de las zonas rojas, verdes y amarillas era idéntica, al objeto de que la representación se definiera íntegramente por las diferencias de color. De acuerdo con lo que habíamos previsto, las respuestas evocadas por el modelo de color se presentaban en individuos con visión normal para esa cualidad, pero no en sujetos ciegos al color. Tal técnica constituye una prueba objetiva y sensible para la ceguera a los colores que revela, a un tiempo, el tipo de defecto y su gravedad.

Esos trabajos condujeron a un experimento más llamativo: un circuito de retroalimentación (feedback) en el que las respuestas eléctricas cerebrales del sujeto controlaban directamente lo que éste veía. Desarrollé ese sistema al objeto de estudiar los canales de percepción involucrados en la sensibilidad del sistema visual a los mínimos detalles. En dicho sistema, se estimulaba un ojo por una imagen de cuadrados rojos y negros que se movía de arriba abajo a una frecuencia de cinco veces por segundo. Los electrodos implantados en el cuero cabelludo sobre el córtex visual conducían los potenciales evocados continuos a un analizador de Fourier, que los extraía del electroencefalograma. La frecuencia de los potenciales evocados era también de cinco ciclos por segundo. El valor de la amplitud del potencial, medido en cada instante, regulaba un circuito de retroalimentación; éste controlaba la intensidad de la luz de un disco amarillo que se superponía al estímulo del tablero. Si la amplitud del potencial evocado aumentaba por encima de un valor determinado de antemano (por ejemplo seis microvolt), el circuito de retroalimentación aumentaba la intensidad del disco de luz amarilla, hasta que perdiera claridad la representación del tablero, y así la amplitud del potencial evocado descendía de nuevo a los seis microvolt. Pero si la amplitud del potencial evocado descendía por debajo de los seis microvolt, el circuito de retroalimentación reducía la intensidad de la luz ama-

LA RETROALIMENTACION DEL POTENCIAL EVOCADO tiene numerosas aplicaciones teóricas. En el experimento diseñado arriba, se estimuló un ojo con la imagen de un damero de cuadros rojos y negros, que se movía de arriba abajo a una frecuencia de cinco veces por segundo. Un analizador de Fourier, que funcionaba a la misma frecuencia, iba registrando el valor instantáneo de la amplitud del potencial evocado continuo del córtex visual. Controlando la visibilidad del estímulo gracias a un circuito de retroalimentación se mantuvo constante la amplitud del potencial evocado en unos seis microvolt. (Ese efecto se lograba variando la luminosidad de un foco de luz amarilla proyectada encima del modelo.) El sujeto se encontraba entonces es un circuito de retroalimentación cerrado, en el cual las respuestas de su cerebro controlaban la potencia o intensidad del estímulo.

rilla hasta que la amplitud del potencial evocado retornaba al nivel prefijado.

El cerebro se encontraba, pues, implicado en un circuito de retroalimentación, en donde las fluctuaciones de una amplitud del potencial evocado eran corregidas automáticamente por cambios en la intensidad del disco amarillo. Para el sujeto la experiencia resultaba extraña y algo desconcertante. Si el individuo trataba de oscurecer, a propósito, el modelo del estímulo desenfocando sus ojos, la imagen se hacía más débil y confusa sólo durante un instante; el circuito de retroalimentación alteraba entonces el estímulo y la imagen volvía a su contraste anterior. En esa situación, el sujeto llegaba a darse cuenta de que había perdido algo del control consciente sobre el entorno visual que normalrnente se da por supuesto. La retroalimentación del potencial evocado había transferido algo de este control al córtex visual primario.

A lo largo de los últimos veinte años los instrumentos para registrar potenciales evocados se han perfeccionado desde los primeros instrumentos (construidos, con frecuencia, a partir de desechos de la Segunda Guerra Mundial) hasta potentes computadores que pueden utilizarse para analizar las actividades perceptivas del cerebro y explorar funciones mentales superiores, tales como la atención y la expectación. Hay un aspecto de la investigación del potencial evocado que sigue vigente: la búsqueda de métodos objetivos de detección y diagnosis de enfermedades del sistema nervioso central. En los últimos cinco años los registros de potencial evocado se han extendido como ayuda valiosa para el diagnóstico de la esclerosis múltiple, de la sordera y en casos en que se sospechaba la existencia de un tumor cerebral. La investigación actual tiene la mente fijada en la realización de tests de potencial evocado más específicos. El impacto de la nueva tecnología de las pastillas microprocesadoras puede suministrar pronto nuevos y poderosos analizadores de potencial evocado a bajo coste. Todo parece indicar que, en los próximos cinco años, tests de potencial evocado más específicos reemplazarán a los tradicionales tests sensoriales utilizados por neurólogos, oftalmólogos y otorrinolaringólogos, y que los métodos de potencial evocado se emplearán de una forma rutinaria para examinar pequeños pacientes que sufran enfermedades del sistema nervioso central, en virtud de los cuales queden interesadas la visión, audición y la médula espinal: estrabismo, microlesiones cerebrales y trastornos del aprendizaje.

Desintegración del vacío

Cerca de un núcleo atómico superpesado, el espacio vacío puede hacerse inestable y crearse materia y antimateria sin suministro de energía. Es de esperar que ese proceso pronto se observe experimentalmente

Lewis P. Fulcher, Johann Rafelski y Abraham Klein

El vacío suele definirse como un estado de ausencia: se dice que en una región del espacio existe el vacío si no hay nada en ella. En las teorías cuánticas de campos que describen la física de las partículas elementales, el vacío se convierte en algo más complicado. En el propio espacio vacío puede aparecer espontáneamente la materia como resultado de fluctuaciones del vacío. Por ejemplo, un electrón y un positrón, o antielectrón, pueden crearse del vacío. Las partículas creadas de esta manera tienen sólo una existencia efímera: se aniquilan casi en cuanto aparecen, y su presencia nunca puede detectarse directamente. Se les llama partículas virtuales a fin de distinguirlas de las partículas reales, cuya vida media no está restringida de la misma manera y pueden detectarse. Por consiguiente, cabe incluso definir el vacío como un espacio que carece de partículas reales.

Alguien podría esperar que el vacío fuese siempre el estado de menor energía posible para cierta región del espacio. Si una región está inicialmente vacía, y se introduce en ella una partícula real, la energía total, se diría, experimentaría un aumento del orden, al menos, de la energía equivalente a la masa de la partícula añadida. Pero de recientes investigaciones teóricas se deduce el sorprendente resultado de que tal hipótesis no es invariablemente cierta. Hay condiciones en las que la introducción de una partícula real y con masa en una región vacía del espacio puede reducir la energía total. Si la reducción de energía es suficientemente grande, se crearán un electrón y un positrón. Bajo estas condiciones, el electrón y el positrón no son fluctuaciones del vacío sino partículas reales, que existen indefinidamente y son detectables. En otras palabras, en esas condiciones el vacío es un estado inestable y puede desintegrarse en un estado de menor energía, en el que existen partículas.

La condición esencial para la desintegración del vacío es la presencia de un campo eléctrico intenso. Como resultado de dicha desintegración, el espacio penetrado por un tal campo adquiere una carga eléctrica y se le puede llamar un vacío cargado. Las partículas que se materializan en el espacio ponen esta carga de manifiesto. Es probable que un campo eléctrico de intensidad suficiente para crear un vacío cargado se encuentre sólo en un sitio: en la vecindad inmediata de un núcleo atómico superpesado, uno que tenga aproximadamente el doble de protones que el núcleo natural más pesado conocido. Aunque un núcleo tan grande no puede ser estable, quizá pueda construirse durante el tiempo suficiente para observar la desintegración del vacío neutro. Los experimentos que comprobarán esta posibilidad ya están en marcha.

Para comprender el proceso que da lugar al vacío cargado, consideraremos la energía de enlace de un electrón en un átomo. Energía de enlace es la energía necesaria para llevar al electrón a una distancia arbitrariamente grande del núcleo. La misma cantidad de energía aparece (como luz o como alguna otra forma de radiación electromagnética) cuando un electrón lejano se liga a un núcleo. Para un átomo de hidrógeno, la energía de enlace de un electrón en el estado fundamental es de 13,6 electronvolt. (Un electronvolt es la energía adquirida por un electrón cuando es acelerado por la diferencia de potencial de un volt.) Por tanto, deben suministrarse 13,6 electronvolt a fin de arrancar el electrón, o ionizar el átomo; cuando un protón y un electrón alejado se combinan para formar un átomo de hidrógeno, se desprende radiación electromagnética de una energía total de 13,6 electronvolt.

En virtud de la equivalencia entre energía y masa, expresada por la fórmula $E = mc^2$ (la energía es igual a la masa por la velocidad de la luz al cuadrado), la energía de enlace puede también interpretarse como una masa de enlace. Conviene expresar simplemente todas las masas en las mismas unidades usadas para las energías. Según esto, si pesamos por separado un protón y un electrón, y se pesa luego el átomo de hidrógeno que se forma cuando se combinan, se hallará que la masa total ha disminuido 13,6 electronvolt; el átomo pesa menos que sus partes constituyentes. Como se ha dicho antes, la diferencia de masa se emite como energía en forma de radiación electromagnética.

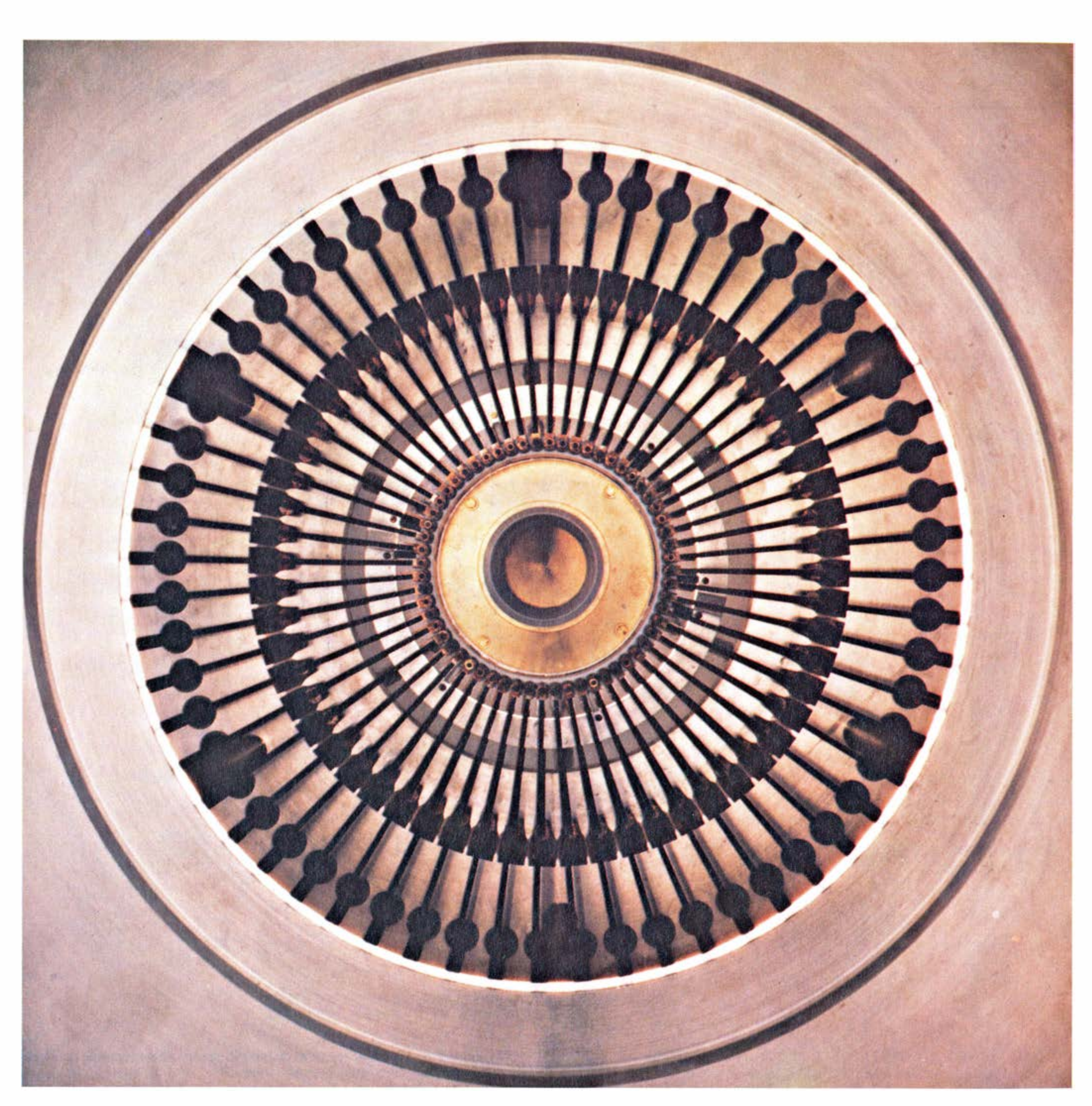
Los 13,6 electronvolt que constituyen la energía de enlace del hidrógeno no son más que una pequeña fracción de la masa en reposo del electrón, que es de 511.000 electronvolt, o unos 0,5 MeV. (Un MeV es un millón de electronvolt.) Ahora bien, la energía de enlace aumenta con la carga positiva del núcleo atómico. Era de esperar un tal aumento, ya que una carga nuclear mayor da lugar a un campo eléctrico más intenso y así el electrón está ligado más fuertemente. La carga nuclear, dada por el número atómico Z, es igual al número de protones del núcleo. Para los núcleos ligeros, la energía de enlace crece proporcionalmente a Z^2, y para núcleos pesados los efectos relativistas conducen a un aumento aún más rápido. Como resultado de ello, la energía de enlace se convierte en una cantidad significativa para los electrones ligados a un núcleo grande. Para los elementos estables más pesados, con números atómicos próximos a 100, la energía de enlace de los electrones más cercanos al núcleo es mayor que el 20 por ciento de la masa en reposo del electrón.

¿Qué sucedería si Z pudiese aumentar sin límite, de manera que pudieran crearse núcleos de carga muy elevada? El cálculo de la energía de enlace se simplifica al máximo si se considera que toda la carga nuclear está concentrada en un punto. Al suponer esa condición, se descubre que la energía de enlace es

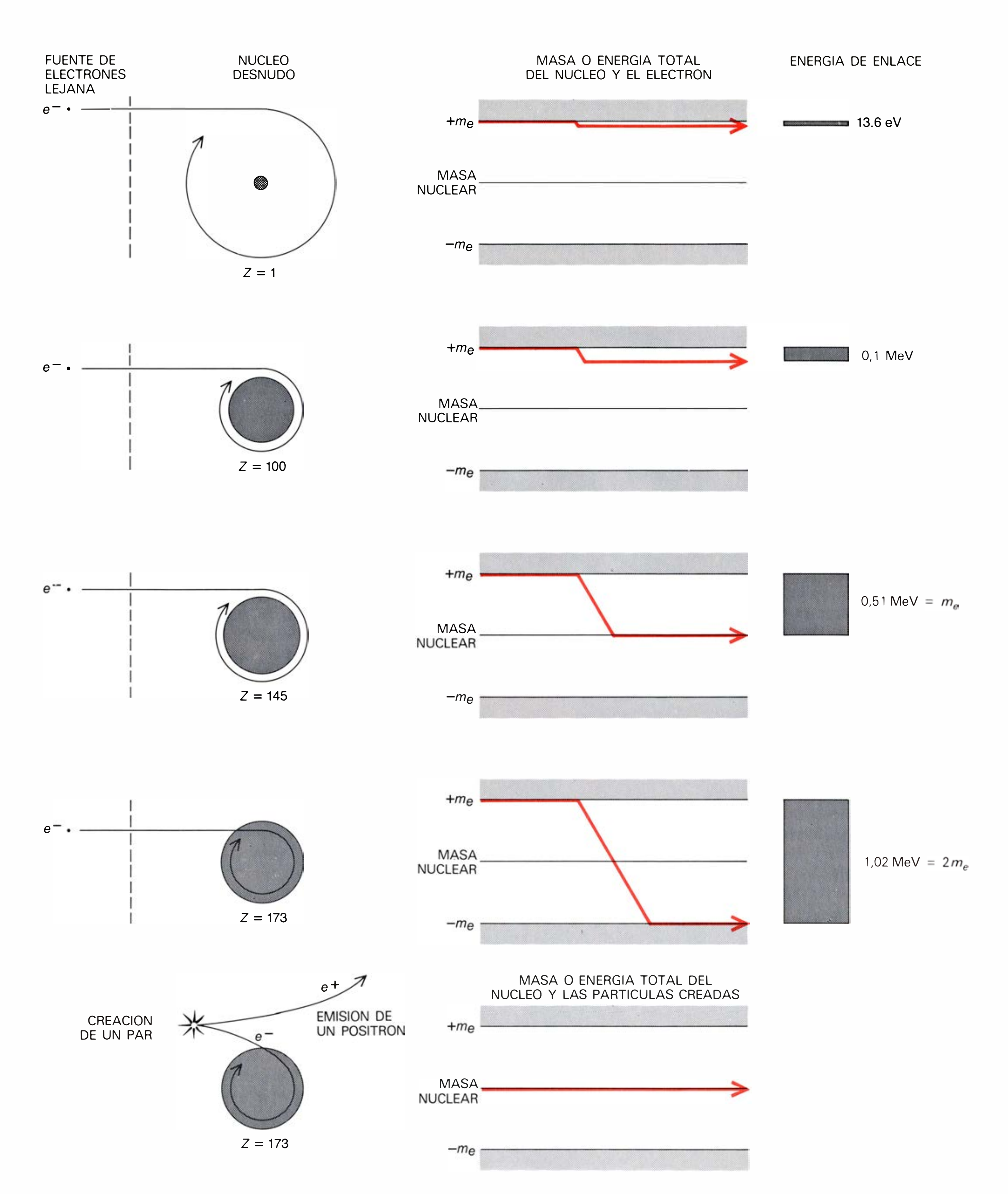
igual a la masa en reposo del electrón para un núcleo de Z igual a 137. En este punto, la teoría empieza a hacer predicciones ambiguas, cuya interpretación es incierta. La fuente de la dificultad reside en la hipótesis de una carga nuclear puntual. Es una aproximación razonable para el átomo de hidrógeno, donde el núcleo es pequeño (sólo un protón) y el electrón está casi siempre lejos de él. Cuando Z aumenta, sin embargo, el propio núcleo se hace algo mayor y, lo que es más importante, los orbitales que describen la distribución espacial de los electrones se contraen drásticamente. Para números atómicos mayores que 100, los electrones de los orbitales más interiores están durante una fracción significativa de su tiempo cerca del núcleo. La hipótesis de la carga puntual es, por tanto, poco realista.

Tomando en consideración los efectos de un tamaño nuclear finito puede ampliarse el cálculo de la energía de enlace a valores de Z mayores que 137. La importancia del radio nuclear de cara a la validez de la teoría, indicada primero por Isaak Y. Pomeranchuk y Ya. A. Smorodinskii, fue descubierta independientemente por varios otros investigadores. El trabajo de W. Pieper y Walter Greiner en 1968 resultó de particular importancia al suscitar muchos de los estudios posteriores de los campos fuertes cercanos a los núcleos superpesados.

Entre los efectos de repartir la carga



DETECTOR DE POSITRONES, o antielectrones, que ha sido empleado en la búsqueda experimental de sucesos que indiquen la desintegración del vacío. La parte del detector que se observa aquí consta de 60 pequeñas bobinas, cada una de las cuales genera un campo magnético toroidal. Los positrones son guiados por los campos hacia el pozo central, donde encuentran electrones y, por tanto, se aniquilan. Los rayos gamma resultantes, o fotones de alta energía, provocan centelleos que pueden registrarse electrónicamente. El instrumento recibe el nombre de espectrómetro-naranja en razón de su estructura segmentada y de que focaliza los positrones hacia un punto cuya estructura recuerda el corazón de una naranja. Se trata de uno de los tres detectores construidos para tales experimentos en el Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) de Darmstadt, en Alemania Occidental.



SE DESPRENDE ENERGIA DE ENLACE cuando un electrón queda ligado a un átomo, de manera que la masa del átomo es menor que la suma de las masas del electrón y del núcleo. Para el átomo de hidrógeno, donde el número de protones, *Z*, es igual a 1, la pérdida de masa es de 13,6 electronvolt. (El electronvolt es una unidad de energía, y así expresa la masa en términos de su energía equivalente.) Esto constituye una fracción pequeña de la masa en reposo del electrón (m_e), que es de unos 0,5 MeV (millones de electronvolt). Para los núcleos estables mayores, con *Z* cercano a 100, la energía de enlace es de un 20 por ciento de m_e, y para $Z = 145$ la energía de enlace es igual a m_e. Así, cuando un electrón se ligara a un núcleo de 145 protones radiaría toda su energía, de suerte que no aumentaría la masa del átomo por añadidura del electrón. Para $Z = 173$ la energía de enlace alcanza ser dos veces m_e, de manera que se privilegia, desde el punto de vista energético, la creación de un electrón y un positrón. El electrón permanece ligado al núcleo y el positrón es repelido; por consiguiente puede escapar y ser detectado. Para toda carga nuclear mayor que 173 el estado de mínima energía posible incluye al menos dos de tales pares electrón-positrón. La creación espontánea de materia y antimateria puede interpretarse como la desintegración del vacío que rodea el núcleo; el estado que se obtiene se llama vacío cargado. (Ilustración realizada por Gabor Kiss.)

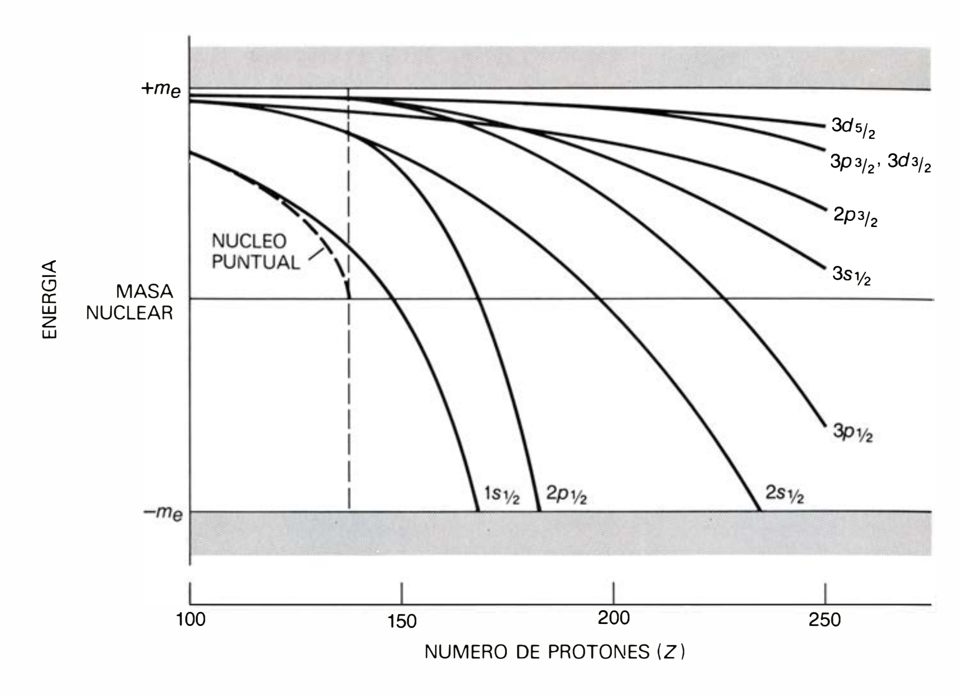
del núcleo en un pequeño volumen, en vez de concentrarla en un punto, se encuentra el de reducir la intensidad del campo eléctrico nuclear. A raíz de lo cual, la energía de enlace para un valor de Z dado se reduce también. Para los electrones del orbital designado como $1s_{1/2}$ que es el más interior y, en consecuencia, el de energía mínima, la energía de enlace se iguala a la masa en reposo del electrón cuando Z alcanza un valor cercano a 145.

Uno se siente atraído por la contemplación de la estructura electrónica de un átomo como éste. Supongamos que se le pudiesen arrancar todos sus electrones, de manera que el orbital $1s_{1/2}$ quedara vacante. Cabría entonces que un electrón se aproximara al núcleo desnudo desde un punto lejano y cayera en el nivel $1s_{1/2}$. En el transcurso de su enlace con el núcleo, el electrón radiaría una cantidad de energía equivalente a toda su masa, con el resultado curioso de que no se añadiría masa alguna al átomo. La presencia del electrón se detectaría por una disminución de la carga total positiva del átomo, pero la masa del núcleo sería la misma tanto si el electrón estaba como si no. De hecho podrían añadirse o quitarse dos electrones sin alterar la masa atómica, ya que el orbital $1s_{1/2}$ admite dos electrones, que tienen la misma energía.

Pueden esperarse fenómenos más extraños todavía si seguimos aumentando el número atómico. Cuando Z pasa de 145, la energía de enlace del orbital $1s_{1/2}$ es mayor que la masa de un electrón; al añadir el electrón, por tanto, disminuye la masa del átomo. Un sistema formado por más partículas pesa menos. Desde el punto de vista energético, sería ventajoso que se crease un electrón en la proximidad del átomo, reduciendo así la energía total del núcleo y del electrón; pero ello no es posible. La ley de la naturaleza que exige que la carga eléctrica se conserve lo prohíbe. Para lograr la reducción en masa o en energía, debe suministrarse el electrón por alguna fuente externa.

Cuando Z alcanza el valor 173 se cruza otro umbral. Para los núcleos con una carga mayor que ésta, la energía de enlace de un electrón en el orbital $1s_{1/2}$ es igual o mayor que la masa en reposo de dos electrones. En este punto, el vacío neutro se hace inestable y aparece el vacío cargado. El valor $Z = 173$ constituye la llamada carga crítica.

La masa en reposo de dos electrones es exactamente igual a la masa en reposo de un electrón y un positrón. De ello se deduce que cuando Z es igual a 173 se puede crear un par electrón-positrón sin gasto de energía. Cuando Z es mayor que 173, la creación de la partícula y antipartícula reduce la energía total del sistema. La aparición espontánea de un tal par no está prohibida por ninguna ley de conservación; y lo que es más importante, la carga eléctrica se conserva en dicho proceso, ya que se crean a la vez una partícula y su antipartícula. Es de esperar, pues, la creación de pares tan pronto como Z supere el valor crítico. El electrón queda ligado en el orbital $1s_{1/2}$ y el positrón, al ser repelido por el núcleo, escapa.

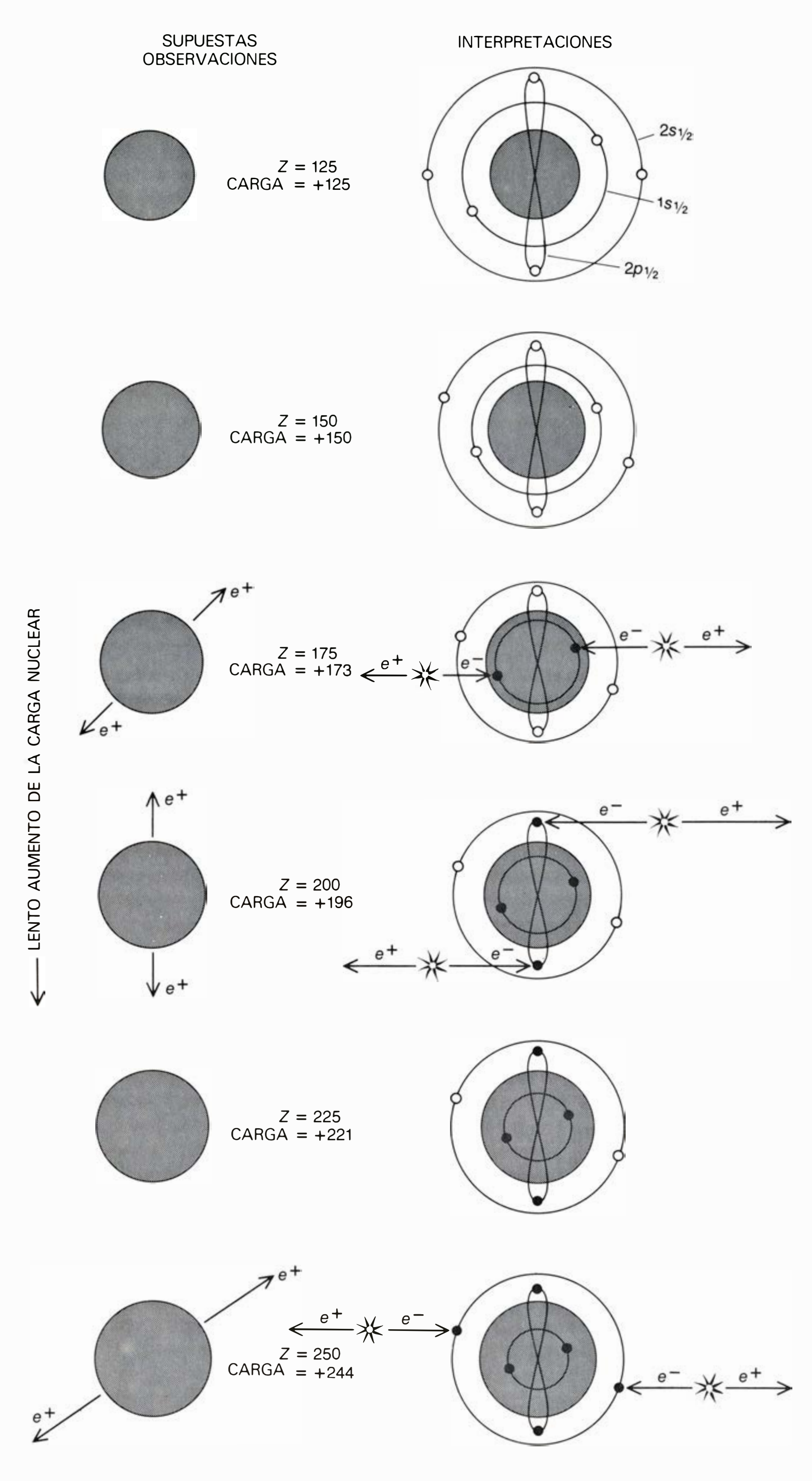


ENERGIAS DE LOS ESTADOS LIGADOS de los electrones en los átomos. Estas energías decrecen regularmente al aumentar la carga nuclear. Los estados ligados se identifican por los orbitales que definen la distribución de los electrones. El orbital más interno, que es el que tiene mínima energía, se denomina $1s_{1/2}$; el siguiente más bajo es el $2p_{1/2}$ y el siguiente, el $2s_{1/2}$. Si se supone que toda la carga nuclear está concentrada en un punto (*curva de trazos*), la predicción teórica de la estructura electrónica se hace ambigua cuando $Z = 137$. Con la hipótesis más realista de un tamaño nuclear finito (*curva continua*) la energía de enlace del orbital $1s_{1/2}$ alcanza un valor igual al doble de m_e cuando Z se acerca a 173. Este valor de Z es la carga crítica para el orbital más interno, en el que cualquier vacante puede llenarse por creación espontánea de un electrón y un positrón. Los orbitales que están a una distancia mayor del núcleo tienen una carga crítica mayor. Para $2p_{1/2}$ es de unos 184, para $2s_{1/2}$, de 235.

Podemos examinar el mismo proceso desde otro punto de vista. La energía mínima necesaria para crear un par electrón-positrón cerca de un núcleo es la masa en reposo del par menos la energía de enlace del electrón. Para el átomo de hidrógeno esa energía es dos veces la masa del electrón, 1,02 MeV, menos 13,6 electronvolt, una cantidad minúscula en comparación con la anterior. Cuando la energía de enlace aumenta, el déficit de energía que deben suministrar fuentes externas disminuye. Para Z igual a 145 es equivalente a la masa de un electrón y para $Z = 173$ se anula, de manera que no se necesita energía para crear un par electrón-positrón. Con una carga nuclear mayor se libera energía cuando el par se materializa.

Si los sucesos de esta clase pudieran ser observados bajo condiciones ideales, presentarían un aspecto simple. El sistema experimental ideal sería un núcleo desnudo (sin electrones ligados) cuya carga aumentara lentamente, desde un valor justo debajo del valor crítico hasta un valor justo encima de él. La creación de un par vendría indicada por la presencia de un positrón, que sería expulsado del átomo y podría detectarse con un instrumento adecuado. El electrón, que permanecería ligado en el orbital más interno, no se observaría directamente, pero haría que la carga efectiva del núcleo disminuyera en una unidad. Así, todo lo que podríamos observar sería que el átomo pierde una unidad de carga positiva, que se la lleva el positrón.

La carga crítica marca el límite entre dos dominios de fenómenos distintos. Por debajo de este umbral se necesita energía para crear un par electrón-positrón, y en ausencia de electrones suministrados desde el exterior, el vacío neutro es el estado de menor energía: el estado fundamental. Cuando se supera la carga crítica, puede crearse libremente un par electrón-positrón, y el estado de menor energía incluye estas partículas. Uno de nosotros (Rafelski), Berndt Müller y Greiner sugirieron el nombre de "vacío cargado" para este último estado.



LA DESINTEGRACION DEL VACIO NEUTRO que rodea un núcleo superpesado tendría lugar por etapas a medida que se fuera superando la carga crítica de cada orbital. Imaginemos un núcleo desnudo (un núcleo sin electrones ligados) cuya carga positiva aumentase suavemente. No observaremos nada hasta que Z supere 173; entonces se emitirán dos positrones y la carga nuclear efectiva, apreciada desde lejos, decrecerá en dos unidades. La interpretación de estos sucesos dice que se han creado dos pares de electrones y positrones. Los positrones escapan, pero los electrones llenan las dos vacantes en el orbital más interno, el $1s_{1/2}$, donde efectivamente apantallan o cancelan parte de la carga nuclear. Cuando Z supera el valor 184 aparecen dos positrones más, y los electrones correspondientes llenan el orbital $2p_{1/2}$. No se observan más positrones hasta que el número de protones es mayor que 235, cuando la creación de pares llena el orbital $2s_{1/2}$. La carga nuclear efectiva ha disminuido en seis unidades.

Importa destacar que la carga total permanece nula, ya que ambas partículas tienen cargas opuestas. Sin embargo, el electrón y el positrón pueden separarse muchísimo dejando una carga efectiva negativa en la región cercana al núcleo atómico.

El vacío cargado difiere fundamentalmente del estado cargado asociado a un electrón ligado a un núcleo subcrítico, el electrón $1s_{1/2}$ de un átomo de hidrógeno, por ejemplo. Si se arranca el electrón de un átomo de hidrógeno resulta un vacío neutro estable, que persistirá indefinidamente mientras no se restituya el electrón. Por otro lado, si se arranca la carga electrónica de la vecindad de un núcleo supercrítico, el vacío neutro que resulta es inherentemente inestable. Se desintegrará de un modo espontáneo por creación de un par, recuperando la carga electrónica y emitiendo el positrón. En el campo eléctrico intenso que rodea una carga supercrítica el vacío neutro no es ya el estado fundamental. El estado privilegiado de mínima energía, al que siempre volverá el sistema después de haber sido perturbado, consiste en el vacío cargado y un positrón. Paradójicamente, el vacío cerca de una carga supercrítica es un vacío que no puede vaciarse.

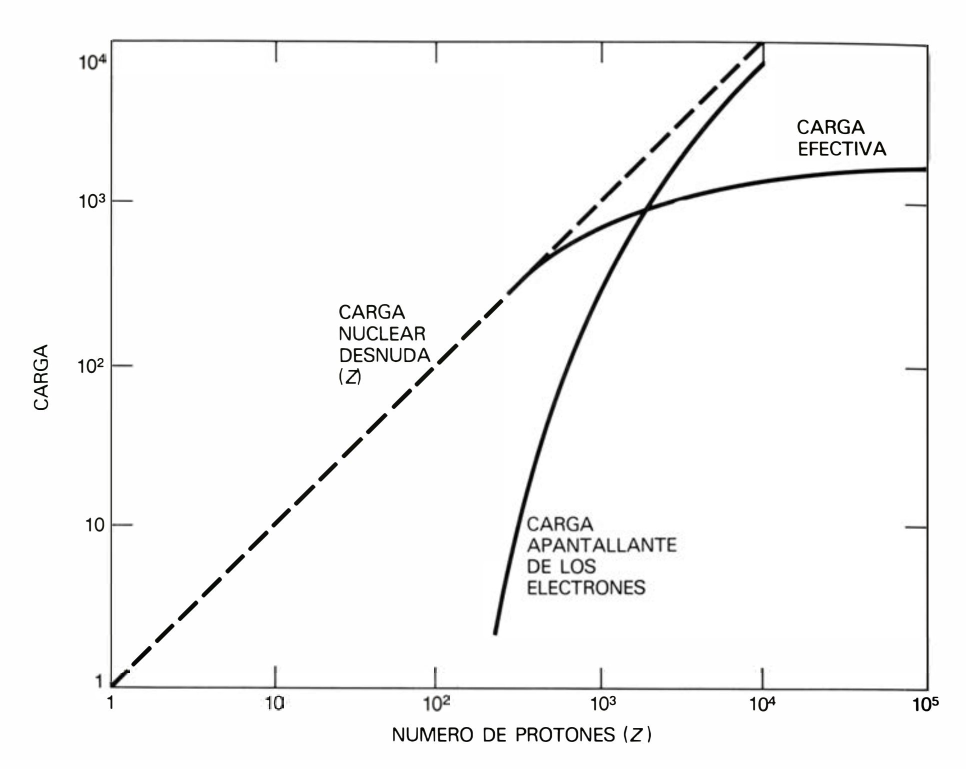
La desintegración del vacío neutro no puede tener lugar instantáneamente. Como todos los sucesos de la mecánica cuántica, la creación de un par electrón-positrón es un suceso probabilístico y no hay manera de predecir con exactitud cuándo sucederá; lo más que puede darse es la probabilidad de la creación de un par en un momento dado. El tiempo esperado o típico necesario para la emisión del positrón está determinado indirectamente por la energía disponible para el proceso. Cuando la carga nuclear es exactamente igual al valor crítico es indiferente, respecto a la energía del sistema, si el par se crea o no. Cuando la carga nuclear continua aumentando por encima de $Z = 173$, la desintegración del vacío ya no sólo es permitida energéticamente sino que además viene favorecida. En otras palabras, al materializarse el par electrón-positrón se desprende energía. El tiempo necesario para la desintegración varía en proporción inversa al exceso de energía. Para los núcleos cuya carga está bastante por encima del nivel crítico, la emisión del positrón se convierte en un proceso muy rápido. Por ejemplo, para $Z = 184$ el tiempo esperado para la desintegración es de unos 10^{-19} segundos.

Cuando la carga del núcleo desnudo exceda ligeramente el valor crítico deben

emitirse dos positrones. De nuevo, la razón estriba en que el orbital $1s_{1/2}$ puede aceptar dos electrones. Aumentando la carga, la energía de enlace de los otros orbitales se hace mayor que dos veces la masa del electrón; de un modo gradual se van creando, pues, pares electrón-positrón adicionales. El siguiente orbital que se une al vacío cargado es el designado por $2p_{1/2}$; la energía de enlace de los electrones en este orbital supera la masa en reposo de un electrón y un positrón para una carga nuclear próxima a 184. Para una carga nuclear de alrededor de 235 entra en juego un tercer orbital, llamado $2s_{1/2}$. Por tanto, si la carga del núcleo desnudo pudiera aumentarse gradualmente a voluntad, se emitirían dos positrones para $Z = 173$, dos más para $Z = 184$ y dos más para $Z = 235$; al final de tal experimento el vacío en la región que rodea el núcleo tendría una carga de −6.

Deben añadirse al núcleo unas 60 unidades de carga a fin de implicar los tres primeros orbitales atómicos en el vacío cargado. Parecería, por tanto, que el vacío cargado no puede aguantar la carga del núcleo. Sin embargo, los orbitales más elevados tienen energías más próximas y, en promedio, pueden tener un mayor número de electrones por orbital, de manera que alcanzan el nivel crítico para la desintegración del vacío neutro más deprisa. El cálculo de las propiedades de los electrones en orbitales superiores se complica más debido a que el propio vacío cargado contribuye de un modo importante al potencial que determina el movimiento de los electrones. La carga negativa del vacío tiende a apantallar parte de la carga nuclear, reduciendo así el potencial efectivo. Para campos fuertes, el predecir el estado de un solo electrón inevitablemente se convierte en un problema de muchos cuerpos.

Para valores de Z muy elevados, Müller y uno de nosotros (Rafelski) han demostrado que la carga del vacío aumenta casi tan deprisa como la carga nuclear. Por ejemplo, si un núcleo con una carga de 10.000 pudiera obtenerse bajo condiciones adecuadas, acumularía una carga de vacío de unos −9000. Los 9000 positrones se emitirían en un intervalo de menos de 10^{-18} segundos. La mayor parte de la carga del vacío estaría confinada en un radio de unos 100 fermi del centro del núcleo. (Un fermi son 10^{-13} centímetros.) Pasada esta distancia, el 90 por ciento de la carga nuclear estaría efectivamente neutralizada. Para un observador alejado, el núcleo parecería tener una carga de sólo 1000.



APANTALLAMIENTO DE LA CARGA NUCLEAR. Ese efecto tendría una influencia muy notable en las propiedades observadas de agregados muy grandes de materia nuclear. Inicialmente la carga nuclear aumenta mucho más deprisa que la carga compensadora del vacío: debe añadirse unos 60 protones para llenar los tres primeros orbitales con electrones creados espontáneamente. Los orbitales más elevados están más próximos en energía y, en promedio, aceptan más electrones, por cuyo motivo la carga del vacío aumenta más deprisa. Si pudiera formarse un núcleo con 10.000 protones, se crearían 9000 pares electrón-positrón, y la carga del vacío apantallaría el 90 % de la carga nuclear.

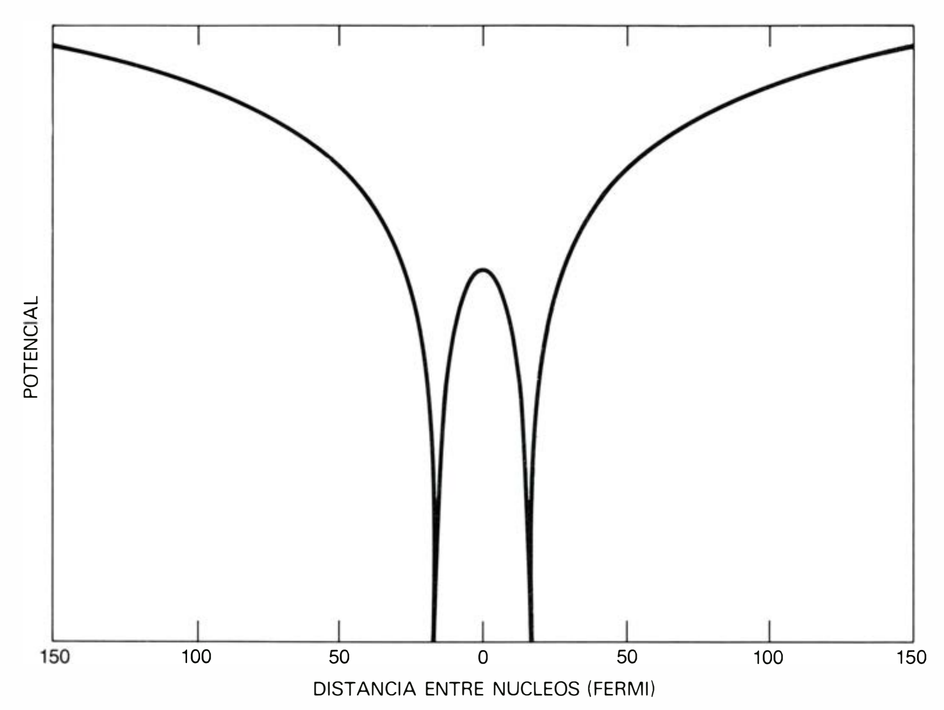
No es probable que pueda reunirse un núcleo de una carga de 10.000, ni siquiera durante sólo 10^{18} segundos, pero puede lograrse un núcleo que sea al menos ligeramente supercrítico. La herramienta esencial para un tal experimento es el acelerador de iones pesados, donde los núcleos de elementos tan pesados como el uranio ($Z = 92$) y el californio ($Z = 98$) pueden constituir un haz intenso y adquirir una energía de hasta 10 MeV por unidad de masa atómica. La mayoría de aceleradores de partículas generan haces de proyectiles más ligeros, tales como protones individuales o electrones.

La tecnología de los aceleradores de iones pesados es comparativamente nueva. En la actualidad sólo hay una máquina capaz de alcanzar alta energía y gran intensidad de haz al acelerar los núcleos más pesados. Fue construida bajo la dirección de Ch. Schmelzer en el Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) en Darmstadt (Alemania Occidental). Otros varios laboratorios podrán pronto tener esta capacidad. Un estímulo para la investigación de las interacciones de iones pesados ha sido la especulación, generalizada desde hace tiempo, de que ciertos núcleos superpesados pueden ser estables o al menos tener larga vida. Estas "islas de estabilidad" se encontrarían cerca de los números atómicos 126 y 164. No hay un paso demasiado grande desde allí a los núcleos supercríticos.

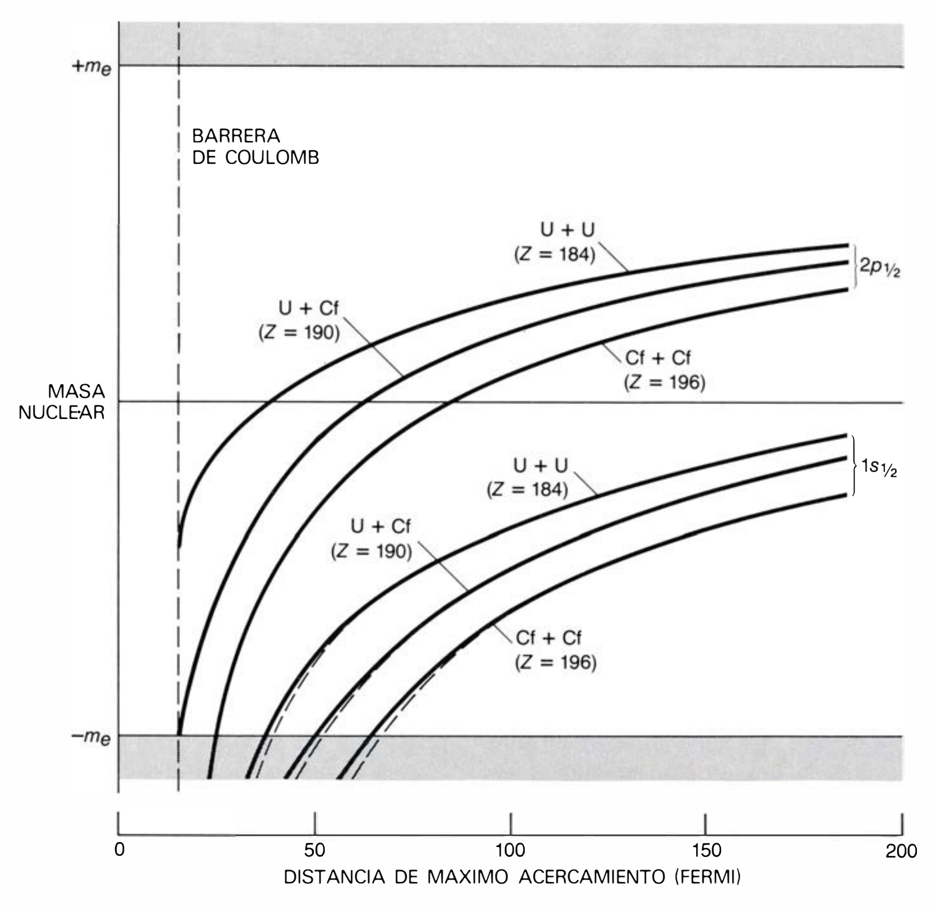
El método para crear tales grandes agregaciones de materia nuclear consiste en acelerar los núcleos de un elemento pesado, tal como el uranio, y permitirles chocar con un blanco estacionario de núcleos tanto o más pesados. Para colisiones de uranio con uranio, el mayor núcleo que en teoría puede crearse tendría un número atómico de 92 + 92, es decir, 184. Para colisiones de californio con californio el límite superior es 196.

No se espera que unos núcleos tan pesados y tan cargados sean estables, ni que sobrevivan lo suficiente para detectarse como núcleos reconocibles. Mas para observar la desintegración del vacío neutro no es necesario que los dos núcleos se combinen realmente. Basta con que se aproximen entre sí una distancia que sea pequeña en comparación con los radios de los orbitales atómicos.

La fuerza repulsiva entre dos núcleos, que resulta de sus cargas eléctricas, aumenta rápidamente cuando su separación se reduce. En colisiones entre átomos de uranio con una energía del haz de 5 o 6 MeV por unidad de masa atómica, puede superarse la mayor parte de la repulsión. En un pequeño porcentaje



COLISION DE DOS IONES PESADOS, único método práctico de crear una carga nuclear supercrítica. Los núcleos colisionantes no precisan de hecho unirse, pero deben aproximarse uno a otro lo suficiente para que el potencial eléctrico conjunto sea mayor que el de un solo núcleo con una carga crítica. El potencial que se muestra es el de dos núcleos de uranio a la distancia crítica de separación de 34 fermi. (Un fermi es igual a 10^{-13} centímetros.) Un electrón sometido a este potencial actuaría de manera muy parecida a un electrón de una molécula, razón por la cual el sistema se llama un estado quasi-molecular. Para núcleos de uranio más próximos que esta distancia la energía de enlace de un electrón en el orbital $1_{s1/2}$ es mayor que dos veces m_e, y el par electrón-positrón puede crearse.



DISTANCIA CRITICA en las colisiones de iones pesados. Se llama distancia crítica a la separación entre núcleos en la que el potencial quasi-molecular supera la carga crítica correspondiente a un orbital determinado. En las colisiones entre núcleos de uranio (Z = 92), puede esperarse que la desintegración del vacío neutro llene sólo el orbital $1s_{1/2}$. Empleando californio (Z = 98) podría ocuparse espontáneamente el estado $2p_{1/2}$. La distancia de acercamiento máximo depende de la energía de la colisión.

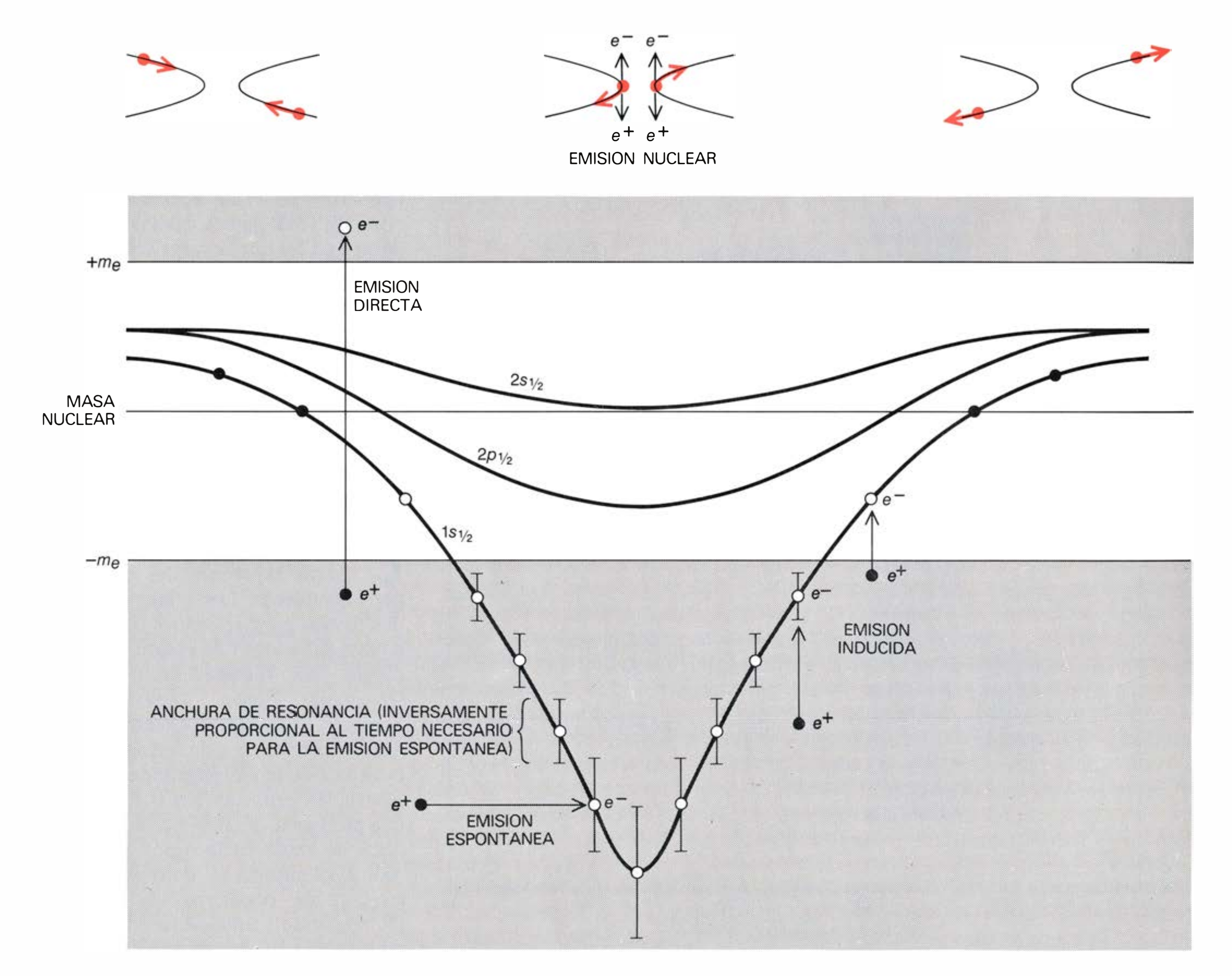
de las colisiones, en las que los núcleos chocan casi frontalmente, la distancia de mayor aproximación es comparable al diámetro del núcleo. Durante una tal colisión, las velocidades de los núcleos son típicamente de un 10 por ciento de la velocidad de la luz, mientras que las velocidades de los electrones son mucho mayores, aproximándose a la velocidad de la luz. En consecuencia es razonable suponer que el movimiento de los electrones se ajusta gradualmente a los campos eléctricos cambiantes de los núcleos que se mueven. Además cada electrón puede considerarse ligado en el potencial generado por los dos núcleos. La situación es muy parecida a la de una molécula diatómica, en la que los electrones son compartidos por dos núcleos. La estructura resultante se llama un estado quasi-molecular. Este modelo se ha comprobado experimentalmente mediante la detección de rayos X emitidos por los electrones de los orbitales más internos de los estados quasi-moleculares. Los estudios de rayos X fueron realizados por Walter E. Meyerhof, de la Universidad de Stanford, y por K. H. Kaun, del Instituto de Investigación Nuclear de Dubna, Unión Soviética.

Durante las colisiones de núcleos pesados, la energía de enlace de los electrones en los orbitales más internos aumenta gradualmente a medida que se reduce la distancia de máxima aproximación y el campo eléctrico se va pareciendo más al de un único núcleo supercrítico. Para cualquier par de núcleos, uno del haz y otro del blanco, existe una separación crítica en la que la energía de enlace se hace igual a dos veces la masa del electrón. Müller, uno de nosotros (Rafelski) y Greiner han calculado la distancia para varios orbitales y núcleos. En las colisiones uranio-uranio la separación crítica para el orbital $1s_{1/2}$, en el que cualquier vacante se llenará con la creación del electrón-positrón, es de unos 34 fermi. Esto es aproximadamente dos veces el diámetro de un núcleo de uranio. Ninguno de los otros orbitales quasi-moleculares supera la energía de enlace crítica en las colisiones uranio-uranio. En las colisiones de californio con californio, en cambio, la distancia crítica es de unos 60 fermi para el estado $1s_{1/2}$, y a una separación de unos 20 fermi, el orbital $2p_{1/2}$ también supera la energía de enlace crítica. El conocimiento exacto de la distancia crítica es imprescindible para comparar el ritmo de emisión de positrones predicho por la teoría con el ritmo observado experimentalmente. Los resultados que se dan aquí han sido confirmados recientemente mediante cálculos hechos por V.

S. Popov y sus colegas en la Unión Soviética.

Para que se cree espontáneamente un par electrón-positrón tienen que existir vacantes en los orbitales quasi-moleculares apropiados. Si los orbitales están llenos con su máximo de dos electrones, la energía del sistema se hallará ya en su mínimo y nada sucederá cuando se supere la carga crítica. Al inicio de la interacción entre los núcleos colisionantes los orbitales suelen estar llenos. El núcleo del haz es parte de un átomo que está sólo ligeramente ionizado; por lo general se encuentra despojado de algunos de sus electrones pero no de todos, y no es probable encontrar vacantes en los orbitales más internos. El núcleo blanco puede esperarse que tenga todo su complemento de electrones. Si esta situación permaneciese invariable no habría esperanza de observar la desintegración del vacío neutro en las interacciones entre iones pesados. La propia colisión, sin embargo, es un proceso violento, en el que algunas veces puede transferirse una energía apreciable a los electrones, llevándolos a estados excitados de manera que los orbitales más bajos se vacían temporalmente. La probabilidad de crear así una vacante en el estado $1s_{1/2}$, que ha sido estimada por W. Betz, Müller y sus colaboradores, de la Universidad de Frankfurt, se cifra en el 1 o 2 por ciento.

En las colisiones uranio-uranio, el ritmo esperado de creación de pares viene frenado, además, por otro factor: los dos núcleos permanecen dentro de su intervalo crítico sólo durante un período que es considerablemente más corto que el tiempo medio de desintegración del vacío neutro. Esto no quiere decir que la desintegración no pueda tener lugar en absoluto. El tiempo requerido para la desintegración no es un intervalo fijo, sino que depende de una distribución de probabilidad. El tiempo de desintegración nominal es el más probable, y sólo podrán observarse aquellos sucesos comparativamente raros que se produzcan con gran rapidez en las colisiones uranio-uranio. Entre las colisiones en que los núcleos se aproximan hasta penetrar en el intervalo crítico y en las que hay una vacante en el estado $1s_{1/2}$, tan sólo un 5 por ciento darán lugar a un par electrón-positrón espontáneo. El tiempo disponible para la desintegración del vacío es más favorable en las colisiones del californio con californio, aunque por el momento las

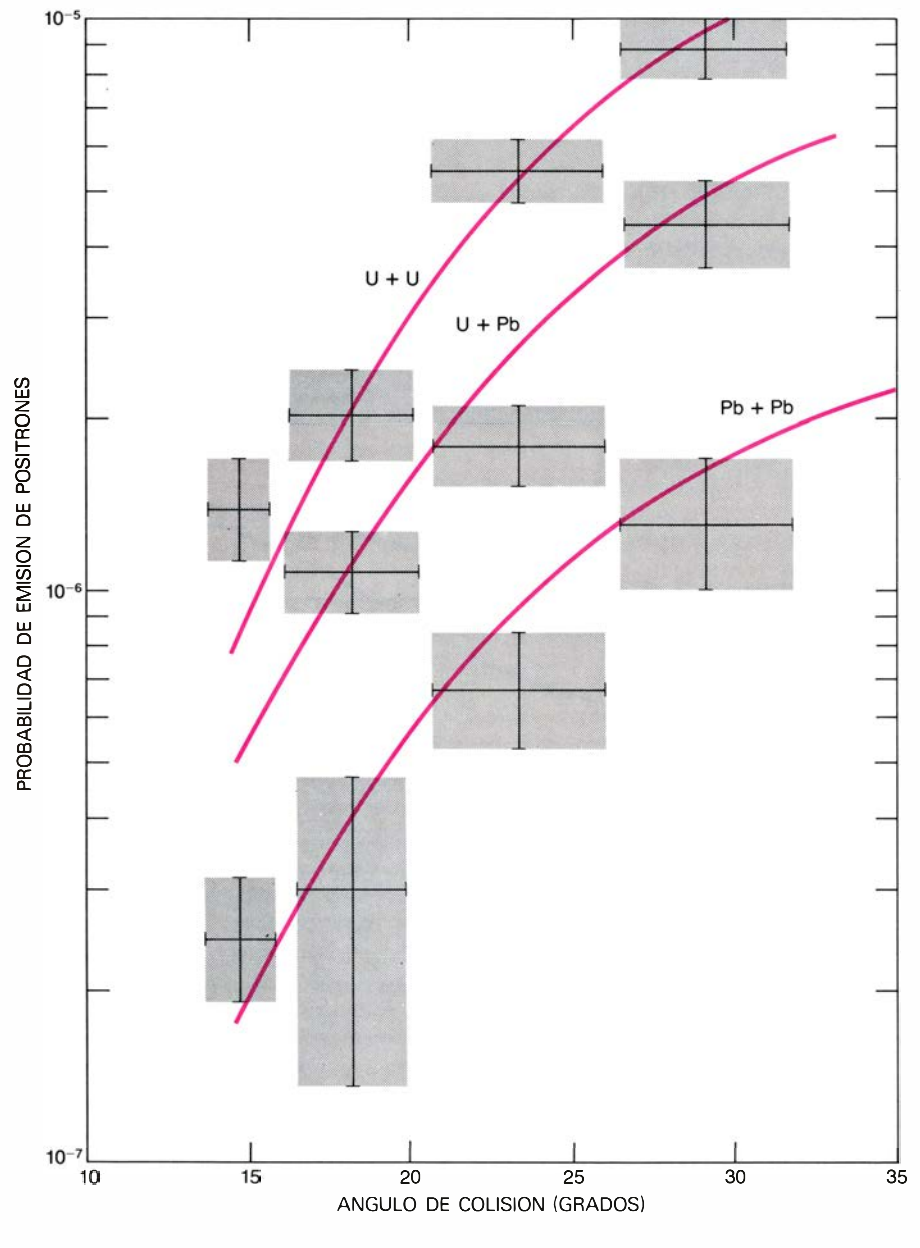


EMISION ESPONTANEA DE POSITRONES que sigue a la desintegración del vacío neutro. Se trata de uno de los varios mecanismos que pueden dar lugar a positrones en las colisiones de iones pesados. La emisión espontánea se representa aquí por una flecha horizontal, significando que no hace falta añadir energía al sistema a fin de crear el par electrón-positrón. El tiempo necesario para el proceso es inversamente proporcional a una cantidad llamada la anchura de resonancia, que se determina en parte por la cantidad en que la energía de enlace supera a dos veces m_e. Otros mecanismos de producción de positrones precisan en cambio el suministro de energía. Los estados excitados de los propios núcleos pueden desintegrarse por emisión de un par electrón-positrón. Además, los rápidos cambios ocurridos en el campo eléctrico de los núcleos en movimiento pueden suministrar energía para la creación directa o inducida de un par electrón-positrón (*flechas verticales*). Estos sucesos, que pueden tener lugar incluso antes de superar la carga crítica, representan un fondo enmascarador de la emisión espontánea que está asociada con la aparición del vacío cargado.

dificultades de tratar con un blanco de material radiactivo anulan las ventajas de un mayor ritmo de sucesos.

La desintegración del vacío neutro da lugar a una señal clara: el positrón que se emite desde la vecindad del núcleo puede escapar a distancias macroscópicas y es fácil de detectar. Si el positrón puede entrar en contacto con la materia ordinaria, a la larga encontrará un electrón, resultando que ambos, el positrón y el electrón, se aniquilarán. Los productos de la aniquilación son casi siempre un par de fotones, cada fotón con una energía aproximadamente equivalente a la masa en reposo de un electrón, unos 0,5 MeV. Los fotones pueden detectarse con varias clases de instrumentos y pueden distinguirse de otros fotones por su estrecho intervalo de energías y por el hecho de que aparecen simultáneamente, moviéndose en direcciones más o menos opuestas.

Si no hubieran otras fuentes de positrones en las interacciones de iones pesados, la detección de pares de fotones correlacionados con energías cercanas a 0,5 MeV proporcionaría una evidencia inequívoca de la desintegración del vacío neutro. De hecho, sin embargo, otros varios procesos también dan lugar a positrones. El propio núcleo es a menudo llevado a un estado excitado y puede volver al estado fundamental emitiendo un fotón. Si el fotón tiene una energía mayor que 1,02 MeV, lo que no es raro, puede desintegrarse dando un par electrón-positrón. Ciertos procesos atómicos distintos de la desintegración del vacío pueden conducir también a la emisión de positrones. En estos sucesos, la aparición del par electrón-positrón no es espontánea; antes bien, debe suministrarse energía para formar su masa. La energía se saca del campo eléctrico rápidamente cambiante de los núcleos que se mueven y se distorsionan.



REGISTRO DE LOS POSITRONES DETECTADOS en las interacciones de iones pesados. Nos muestra que su número aumenta tanto con la carga de los núcleos colisionantes como con la violencia de las colisiones. El gráfico representa la probabilidad de detectar un positrón después de un choque simple en función del ángulo de colisión de los dos núcleos. El ángulo de colisión es un indicador de cómo se han aproximado los núcleos entre sí. En colisiones plomo-plomo y plomo-uranio todos estos sucesos son resultado de procesos de fondo. El número de positrones de fondo debe restarse del ritmo total de emisión de positrones en aquellas colisiones en que se supera la carga crítica, como sucede cuando chocan los núcleos de uranio. Los sucesos restantes representan la emisión espontánea resultante de la desintegración del vacío neutro. Los datos fueron recogidos en el acelerador del GSI.

Estos positrones adicionales representan un fondo enmascarador de los sucesos de interés. No hay manera de suprimir su emisión o de discriminar entre ellos y los positrones espontáneos; su número debe estimarse y restarse del número total de positrones. Si todos los factores pertinentes se han tenido en cuenta, la diferencia será el número de positrones asociados con la desintegración del vacío.

En estos cálculos constituye una ayuda el hecho de que el mecanismo responsable de los positrones de fondo opere también en las colisiones entre núcleos algo más ligeros, tales como los de plomo, en las que la carga crítica nunca se supera. En tales colisiones no tendrá que emitirse ningún positrón espontáneo, y así los sucesos de fondo pueden contarse de manera fiable. La extrapolación a cargas nucleares supercríticas depende de un modelo teórico, sin embargo, y la sustracción del fondo sigue siendo una fuente significativa de incertidumbre en los resultados de cualquier experimento.

En el GSI se han realizado varias búsquedas experimentales de positrones espontáneos. Los primeros resultados fueron proporcionados por una extensa colaboración de experimentadores dirigida por Hartmut Backe, Jack S. Greenberg, Egbert Kankeleit, Paul Kienle y Christoph Kozhuharov. Aunque no se han recogido todavía pruebas evidentes de la desintegración del vacío neutro, los resultados han confirmado la que por teoría se sabía acerca de los sucesos de fondo en la región subcrítica. Así, se ha medido la probabilidad de la emisión de positrones en colisiones plomo-plomo y uranio-uranio; y la diferencia entre las dos probabilidades está de acuerdo con los resultados de los cálculos teóricos hechos en Frankfurt por el grupo de teóricos dirigidos por Greiner. De hecho, el acuerdo es lo suficientemente bueno como para inspirar confianza de que la desintegración del vacío neutro se detectará pronto.

Diseño racional de microorganismos con fines industriales

Actualmente es posible diseñar a voluntad microorganismos superproductores de metabolitos microbianos con una dotación genética amplificada o que estén alterados en los mecanismos que limitan la expresión de dicha información

Juan Francisco Martín

Los procesos de fermentación realizados por microorganismos han sido explotados empíricamente por la humanidad desde hace milenios. Como ejemplo basta citar la fermentación de bebidas alcohólicas, la preparación de pan o la obtención de alimentos fermentados como el shoyu (salsa de soja) y el miso (pasta de soja) en Japón y China. Sin embargo, la utilización industrial de las capacidades biosintéticas de las células vivas para la producción en gran escala de productos químicos o bioquímicos de intéres práctico es relativamente reciente. Es a comienzos de este siglo, después de haberse establecido las bases de la microbiología y de la bioquímica, cuando se industrializa la producción de levadura de panadería y de etanol, seguida hacia 1925 por el establecimiento de la producción industrial de ácido cítrico a partir del hongo filamentoso *Aspergillus niger*. Pero, sin duda alguna, el gran paso para la utilización de los microorganismos con fines industriales fue debido al descubrimiento por Alexander Fleming en 1928 en el hospital St. Mary de Londres de la producción de penicilina por una especie del hongo *Penicillium*. A partir de 1939 comenzó la búsqueda sistemática de nuevos antibióticos iniciada por Selman Waksman, de la Universidad de Rutgers en New Jersey (Estados Unidos), quien descubrió la estreptomicina entre otros antibióticos. Esta búsqueda fue proseguida por otros muchos investigadores. Desde 1940 se han caracterizado más de dos mil nuevos antibióticos. Los antibióticos más representativos son los incluidos en la ilustración de la página 105, junto con los microorganismos productores. El gran desarrollo en la década de los años cuarenta de las técnicas de ingeniería química permitió resolver los problemas relacionados con el cultivo en gran escala de microorganismos, haciendo posible la producción industrial de penicilina hacia el final de la Segunda Guerra Mundial.

Aun cuando los antibióticos continúan siendo el principal producto en microbiología industrial, son muchos otros los productos de interés farmacéutico y clínico, aditivos para la alimentación o materias primas para otras industrias que hoy se fabrican por fermentación. Entre los productos sintetizados por microorganismos se incluyen solventes, ácidos orgánicos, bebidas alcohólicas, enzimas, vitaminas, aminoácidos, nucleótidos, dextranos y otros polímeros [*véase la ilustración de la página 105*].

Muchos de estos productos metabólicos celulares podrían obtenerse en teoría por cultivo de células animales o vegetales. Sin embargo, los microorganismos presentan una serie de ventajas que les hace sumamente adecuados para este fin. Entre éstas cabe mencionar: gran velocidad de crecimiento, facilidad de cultivo en gran escala, versatilidad en la utilización de substratos diversos para su crecimiento, facilidad de alteración genética y facilidad de manipulación bioquímica.

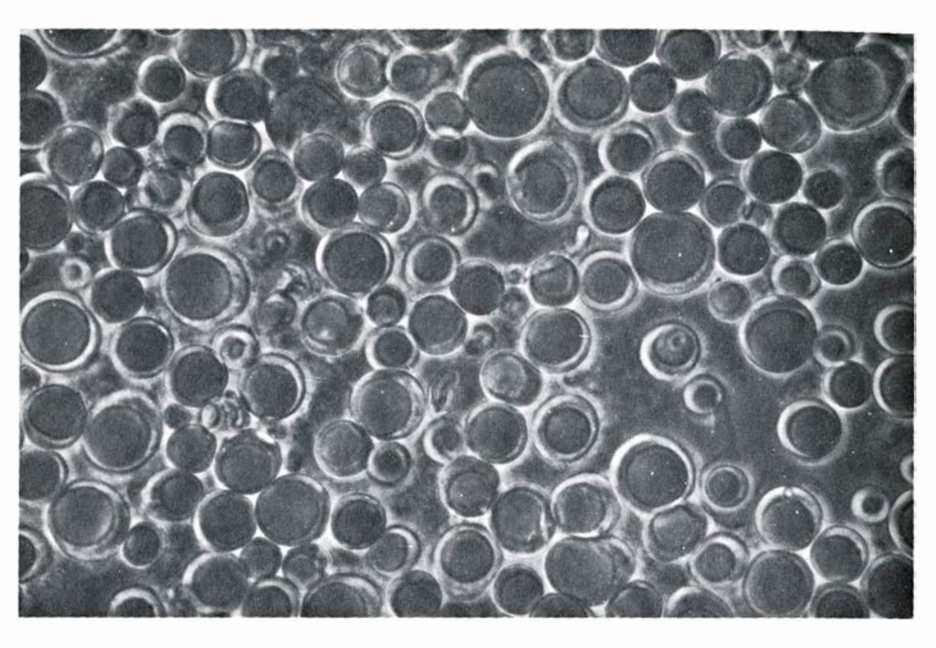
Los microorganismos poseen una velocidad de crecimiento muy alta, con tiempos de duplicación que en algunos llega a ser de tan solo 20 a 30 minutos frente a los períodos de horas o días necesarios para la duplicación de células vegetales o animales. Además, el cultivo de los microorganismos en gran escala en fermentadores de hasta 200.000 litros no presenta dificultades técnicas. Por otra parte, los microorganismos utilizan para su crecimiento materias primas diversas, lo que permite aprovechar los recursos que existen en cada país. Pero sobre todo, los microorganismos presentan unas características genéticas que, debido a su sencillez, permiten la manipulación de la información genética que codifica para la síntesis de los productos de interés clínico e industrial. Finalmente, el metabolismo de algunos de los microorganismos se conoce con gran detalle, lo que posibilita alterar a voluntad determinadas vías metabólicas o mecanismos reguladores con objeto de canalizar el flujo metabólico hacia la síntesis de aquellos productos en los cuales estamos interesados.

La selección de mutantes microbianos sin un conocimiento básico de los mecanismos biosintéticos que se están alterando en el proceso de mutación, ha dado buenos frutos desde el punto de vista práctico, a pesar de su carácter empírico. Gracias a este método se han obtenido por sucesivas mutaciones cepas de *Penicillium chrysogenum* capaces de producir aproximadamente de 35.000 a 40.000 unidades internacionales de penicilina por mililitro a partir de cepas iniciales de producción muy baja (200 unidades por mililitro).

Hoy sabemos que, por sucesivas mutaciones empíricas, se han alterado vías biosintéticas y mecanismos reguladores existentes en la cepa silvestre hasta conseguir canalizar los intermediarios metabólicos (acetato, propionato, aminoácidos, etcétera) hacia la formación de antibiótico en detrimento de la formación de las macromoléculas (proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos) necesarias para el crecimiento celular. Así, los mutantes de alta producción crecen generalmente de una forma más lenta que las cepas parentales.

Aun cuando el método de selección empírica de mutantes de alta producción ha dado buenos frutos en el pasado, los resultados experimentales de los distintos laboratorios de investigación indican que cada día son más difíciles de superar los niveles de producción ya obtenidos por este método. Afortunadamente, el progreso de la biología molecular con el

establecimiento de mapas genéticos de algunas cepas microbianas de interés industrial, el desarrollo de la ingeniería genética y el gran avance en el conocimiento de las vías biosintéticas que conducen a la formación de metabolitos de interés industrial permiten un nuevo enfoque más racional en la obtención de mutantes superproductores. Hoy nos es posible introducir material genético externo en una célula microbiana y diseñar a voluntad los pasos metabólicos que han de ser alterados para canalizar el metabolismo microbiano hacia la producción de una determinada substancia de interés industrial, algo que ciertamente apenas si podía imaginarse hace escasas décadas.



PROTOPLASTOS de una cepa de *Penicillium chrysogenum* de alta producción de penicilina, obtenidos tratando el micelio de *P. chrysogenum* con enzimas líticos. Los protoplastos carecen de pared celular estando rodeados simplemente por la membrana citoplásmica, por lo que se pueden fusionar fácilmente con los protoplastos obtenidos de otras cepas de *P. chrysogenum* e incluso de otros hongos filamentosos, mediante tratamiento con polietilenglicol. Al fusionarse, producen cepas recombinantes diploides las cuales tienen gran interés industrial. Micrografía obtenida por J. M. Luengo y J. F. Martín.

Los microorganismos utilizados en la industria tienen una información genética que codifica para la síntesis de antibióticos u otros metabolitos. Esta información genética puede estar localizada en los cromosomas microbianos, en elementos extracromosomales de ácido desoxirribonucleico (ADN) denominados plásmidos, o en ambos.

La expresión de esta información genética que conduce a la síntesis de antibióticos, aminoácidos, enzimas u otros productos de interés industrial está estrictamente controlada. Si los sistemas que gobiernan la expresión de esta información genética no limitasen su expresión, sería adecuado razonar que un aumento en el número de copias de un gen determinado supondría un aumento proporcional en la formación del producto codificado por tales genes. Esta hipótesis ha resultado ser correcta en sus líneas generales. Así por ejemplo se ha encontrado una correlación directa entre la actividad específica del enzima triptófano-sintetasa (el complejo enzimático que lleva a cabo la biosíntesis del triptófano) y el número de copias de cromosomas existentes en cepas haploides, diploides y tetraploides de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Esto ha conducido en los últimos años a numerosos intentos de amplificar el número de copias de un gen por diversas técnicas.

En los hongos productores de antibióticos, el ADN cromosómico ha sido amplificado por diploidización, un proceso por el cual dos dotaciones cromosómicas completas de células haploides (con una sola copia de cada cromosoma) se integran dando una célula diploide (con dos copias de cada cromosoma) a través de la fusión de las hifas. (En los hongos, se llama hifa cada uno de los elementos filamentosos que constituyen su aparato vegetativo.) Aun cuando los hongos de importancia industrial carecen de un ciclo sexual normal, la diploidización se ha conseguido a través de la denominada fusión parasexual de las hifas. Sin embargo, en las cepas diploides obtenidas a través de esta técnica no tiene lugar el fenómeno de entrecruzamiento de los cromosomas (o recombinación propiamente dicha), por lo que los diploides obtenidos permanecen en el estado de heterocariontes (células con dos o más tipos de núcleos sin fusionar) los cuales son inestables y segregan dando las cepas originales. Las cepas industriales de *Claviceps purpurea*, utilizadas para la producción industrial de alcaloides del ergot, son de hecho heterocariontes que pierden la capacidad de producir estos alcaloides, cuando segregan los respectivos monocariontes. Esta es la causa de que, a pesar del interés despertado por la diploidización como técnica de ampliación del número de copias de un gen y a pesar de las investigaciones realizadas por varias compañías farmacéuticas, tales cepas diploides no se utilicen apenas industrialmente.

El fenómeno de la fusión parasexual es, además, poco frecuente. Este problema parece estar en vías de solución al haberse desarrollado en los tres últimos años en nuestro laboratorio y en varios otros la técnica de fusión inducida de protoplastos de hongos. Los protoplastos son células vivas de los microorganismos privados artificialmente de su pared celular (por hidrólisis enzimática) [*véase la ilustración de arriba*]. Cuando un gran número de protoplastos de dos cepas distintas se mezclan en una solución de polietilenglicol, este compuesto interacciona con las membranas de distintos protoplastos, haciendo que éstos se fusionen entre sí y originen protoplastos diploides o poliploides, los cuales bajo condiciones apropiadas regeneran su pared celular. Afortunadamente, esta fusión inducida por polietilenglicol parece presentar la ventaja de que favorece, no sólo la fusión citoplasmática, sino también la recombinación genética entre los cromosomas de los protoplastos fusionados dando origen a auténticos diploides estables. La posible utilización industrial de estos diploides aún no está demostrada. Sin embargo, cabe señalar que esta técnica de hibridación forzada es prometedora para obtener híbridos interespecíficos, por ejemplo entre *Penicillium chrysogenum* (productor de penicilina) y *Cephalosporium chrysogenum* (productor de cefalosporinas), sobrepasando las barreras naturales de recombinación impuestas por la naturaleza.

Los plásmidos son elementos genéticos circulares de ADN bicatenario superenrollado que se replican autónomamente en las bacterias. Su peso molecular oscila entre 5×10^6 dalton y 10^8 dalton. Los plásmidos pequeños están presentes en un número que varía entre 1 a 30 copias por célula. Puesto que la cantidad de ADN necesaria para codificar un polipéptido de tamaño medio es de aproximadamente 6×10^5 dalton, cada copia de plásmido puede llevar entre 2 y 250 genes. Los plásmidos grandes tienen un

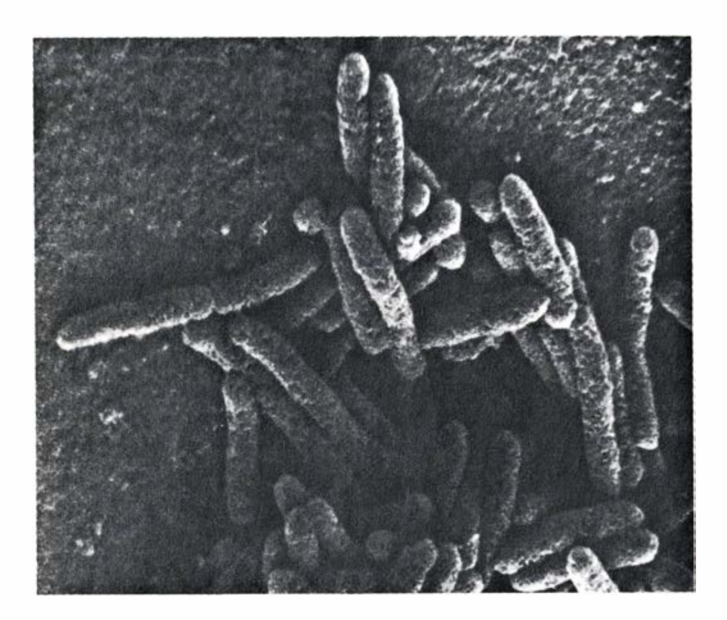
peso molecular aproximado de 10^8 dalton y sólo pueden existir una o dos copias por célula. Los plásmidos poseen información genética que codifica para la resistencia a antibióticos, la resistencia a metales, la fertilidad sexual en bacterias, la formación de bacteriocinas (toxinas bacterianas), la degradación de compuestos aromáticos y la producción de algunos antibióticos.

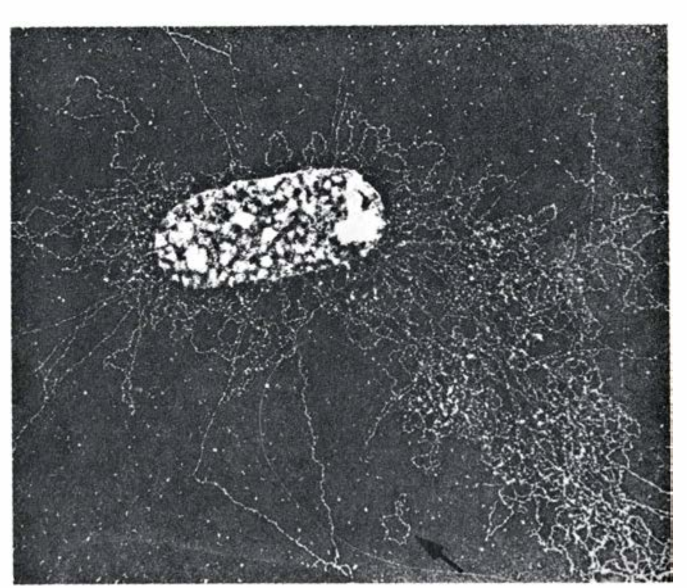
En las bacterias unicelulares, fundamentalmente en las llamadas bacterias entéricas o enterobacterias, habitantes normales del intestino humano, como *Escherichia coli*, es fácil introducir material genético externo en la forma de elementos genéticos extracromosómicos o plásmidos [*véase la ilustración de esta página*]. La introducción de plásmidos con la información genética adecuada duplica o multiplica, según el número de copias de plásmidos introducidos, parte de la información genética ya existente en el ADN cromosómico de la célula. Algunos plásmidos denominados episomas poseen la capacidad de integrarse en el cromosoma de la célula hospedante.

Especialmente útiles para los estudios de recombinación genética son los plásmidos denominados factores de fertilidad o "factores F" en *Escherichia coli.* Estos factores F se integran muy fácilmente en el cromosoma bacteriano. Al escindirse de nuevo, los plásmidos pueden llevar consigo un fragmento del cromosoma bacteriano que no formaba parte del plásmido original. El nuevo plásmido así formado se denomina factor F. Cuando son transferidos a una nueva célula, estos factores F' llevan consigo parte del material genético de la célula de que proceden. Los estudios de los últimos años han demostrado que se pueden obtener factores F' que contengan cualquier parte del cromosoma de *Escherichia coli.* K. B. Low, de la Universidad de Yale, ha publicado un catálogo de tales factores F'. De esta forma se han obtenido diploides parciales de *E. coli* que llevan dos copias del operón lac (operón de la lactosa), una en el cromosoma y otra en el factor F', los cuales producen una gran cantidad del enzima β-galactosidasa (codificada por un gen de este operón) equivalente al 25 por ciento de la proteína celular soluble. Teóricamente, estos resultados pueden extenderse a cualquier región cromosomal que se inserte en un factor F'. Ahora bien, estos estudios se han ceñido a experimentos aislados de carácter fundamental, y se desconoce por ejemplo la estabilidad de las cepas diploides parciales que contengan factores F' durante las fermentaciones en gran escala.

Muchos plásmidos existen solamente en una o dos copias por cada célula, ya que están sometidas a un control "restrictivo" de su replicación. Otros plásmidos están presentes en un número de 20 a 60 copias por célula debido a que el control de su replicación es "relajado". Los plásmidos que están sometidos a un control "restrictivo" en una especie bacteriana determinada pueden perder este tipo de control cuando se les transfiere a otra especie bacteriana genéticamente próxima. Así un factor R (de resistencia a antibióticos), el plásmido R_{100} de *E. coli*, está presente en una sola copia por cada genoma de *E. coli*, pero cuando se transfiere a la bacteria *Proteus mirabilis* el número de copias aumenta hasta 50. El número de copias de plásmidos continúa aumentando durante la fase estacionaria del cultivo, es decir, cuando el cromosoma ya no se replica, hasta alcanzar 200 copias de plásmidos por célula. De esta forma, el ADN de los plásmidos puede llegar a hacerse más abundante que el ADN cromosómico. Varios investigadores americanos, entre ellos S. Falkow, de la Universidad de Georgetown en Washington, y R. C. Clowes, de la Universidad de Texas en Dallas, han observado que la información genética contenida por los plásmidos de *Proteus mirabilis* es fácilmente expresada y conduce a un incremento de hasta 300 veces en la síntesis de algunos productos. Entre los productos sintetizados a partir de la información genética contenida en este plásmido R_{100} están los enzimas de resistencia al cloramfenicol (cloramfenicol acetiltranferasa) y a la penicilina (penicilinasa) [*véase la ilustración de la página 99*].

Por otra parte, por mutación de cepas que contienen un solo plásmido sometido a control restrictivo, se pueden aislar mutantes que tienen un control menos restrictivo del número de copias del plásmido. Así se han aislado cepas mutantes de *Escherichia coli* que poseen cuatro copias de un factor R por célula, que sintetizan seis microgramos de penicilinasa por milígramo de proteína, cuatro veces más que las cepas que poseen un único plásmido. Otro resultado experimental de gran interés con

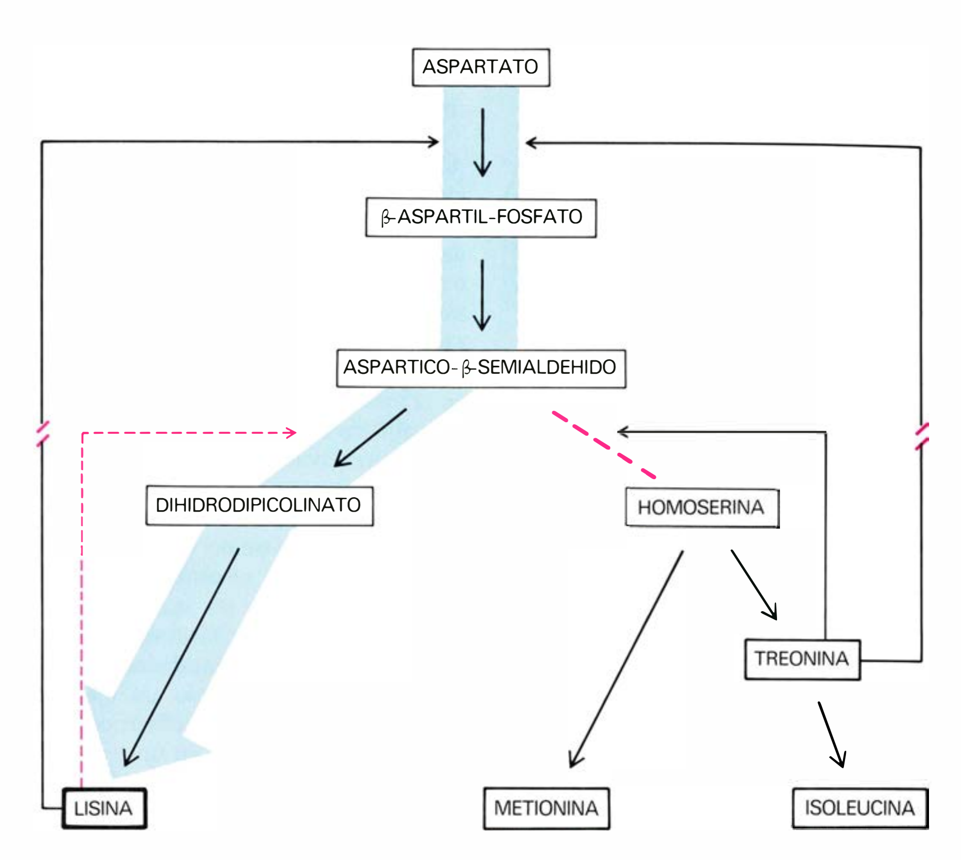




CELULAS DE *ESCHERICHIA COLI*, una bacteria que habita normalmente en el intestino humano, vistas al microscopio electrónico de rastreo (*izquierda*). Esta bacteria está siendo intensamente utilizada para los estudios de ingeniería genética. El ácido desoxirribonucleico (ADN) de esta bacteria forma un largo cromosoma único que se ve en la fotografía de la derecha al salir de una célula lisada de *Escherichia coli*. Sin embargo, en esta bacteria pueden existir pequeños elementos de ADN circular extracromosómico, denominados plásmidos, como el indicado por la flecha.

vistas a la ampliación del número de copias de un determinado gen es el descubrimiento por D. B. Clewell, de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, de que el plásmido Col E_1 de *Escherichia coli* continúa replicándose de 10 a 15 horas después de que el crecimiento, y por tanto la síntesis de ADN cromosómico, se haya detenido. El número de copias del plásmido Col E_1 puede llegar a las 3000 copias por célula: ello representa un aumento de 125 veces sobre el número normal de 24 copias por célula. Este sistema ofrece un gran atractivo para la ampliación genética con fines prácticos, por ejemplo la síntesis industrial de lisina, triptófano u otros aminoácidos. Sin embargo, los factores R, a diferencia de los factores F, no se integran fácilmente en el cromosoma bacteriano; en consecuencia, no es fácil introducir en ellos fragmentos de ADN que codifiquen para la síntesis del producto de interés. Además, las cepas de *Proteus mirabilis* que llevan muchas copias del factor R son osmóticamente frágiles y se lisan fácilmente.

Otra forma de llevar a cabo la amplificación genética es utilizando fagos especializados. Se ha recurrido a esta técnica para la amplificación de genes en *E. coli* utilizando bacteriófagos (virus que atacan a las bacterias) tales como los bacteriófagos lambda (λ) y ∅ 80. El genoma de estos bacteriófagos puede integrarse, en la forma denominada profago, en lugares específicos del cromosoma bacteriano de *E. coli*, llamados lugares de integración del profago. Las bacterias que contienen el profago se denominan bacterias lisogénicas y los virus bacterianos que son capaces de integrarse en forma de profagos se denominan virus lisogénicos. Los profagos pueden escindirse del cromosoma bacteriano por un proceso inverso al de la integración. Cuando estos profagos se esciden del cromosoma bacteriano, ocasionalmente, en lugar de escindirse el mismo fragmento integrado se escinde un fragmento de ADN que lleva junto a la mayor parte de los genes del bacteriófago algunos genes del cromosoma bacteriano (menos del uno al dos por ciento del cromosoma del huésped) próximos al lugar de integración del bacteriófago. Estos bacteriófagos, llamados transductores, pueden infectar a otra célula huésped inyectando su ADN, que lleva consigo el fragmento del cromosoma bacteriano. El ADN del bacteriófago se introduce en el nuevo huésped. Si esta bacteria hospedante es distinta de aquella en la cual se desarrolló en primer lugar, se produce un recombinante, es decir, una



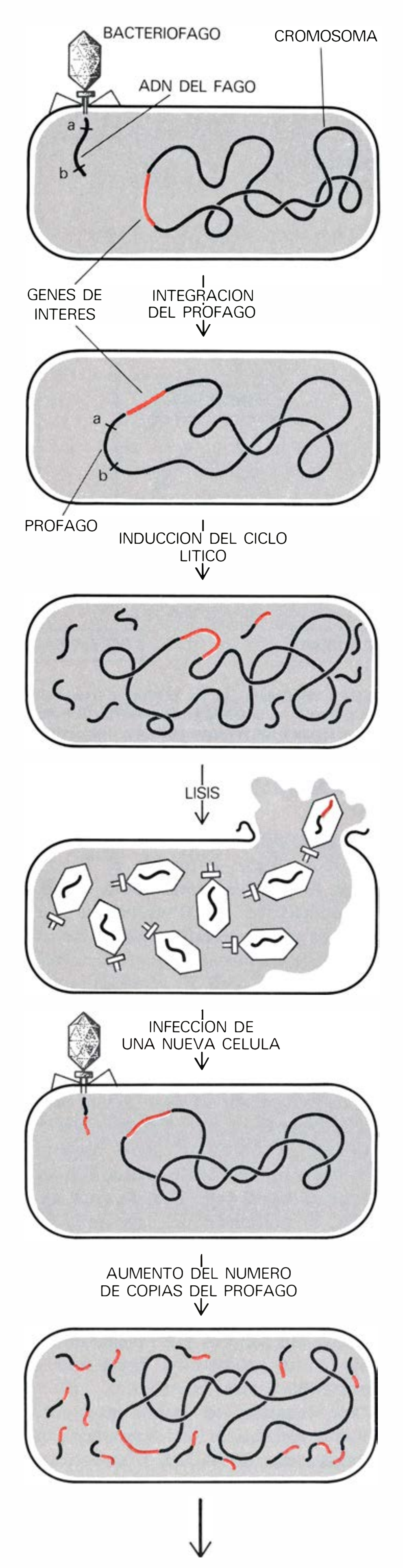
VIA BIOSINTETICA del aminoácido lisina en bacterias y regulación por los productos finales de dicha vía. Los mutantes de *Corynebacterium glutamicum* utilizados en la producción industrial de lisina son auxotrofos de homoserina, que carecen del enzima homoserina deshidrogenasa (*línea gruesa discontinua en color*). Las bacterias de este género carecen además de la regulación por lisina del enzima dihidrodipicolinato sintetasa (*flecha discontinua en color*). La regulación del primer enzima de la vía (la aspartokinasa) por lisina y treonina puede sobrepasarse limitando la concentración de treonina.

bacteria que contiene además de su cromosoma completo un fragmento del ADN de otra célula bacteriana. Cuando tiene lugar la escisión y replicación del profago, éste se multiplica dando aproximadamente 50 copias del genoma del bacteriófago por cada célula huésped. Si se utilizan bacteriófagos mutantes incapaces de formar la cápsula proteica que les caracteriza o de lisar la célula huésped, las numerosas copias del genoma del fago se expresan en la célula huésped sin que ésta se lise, esto es, sin que muera. De esta forma, las células infectadas pueden llegar a sintetizar una gran cantidad del producto codificado por los genes bacterianos ligados al bacteriófago [*véase la ilustración de la página 98*].

William Brammar, de la Universidad de Edimburgo, ha descrito el aislamiento de un bacteriófago transductor de triptófano. Este bacteriófago se integra en el cromosoma de *E. coli* junto a los genes correspondientes al operón del triptófano (*trp*). Durante el proceso de escisión, los genes *trp* de la bacteria huésped substituyen a los genes no esenciales del bacteriófago parental. Los genes *trp* son transcritos muy eficientemente por el fago transductor, por lo que en un período de cinco horas los enzimas codificados por el operón del triptófano llegan a formar el 75 por ciento de la proteína total de la célula.

La utilización de la transducción especializada por bacteriófagos como instrumentos de amplificación genética es bien conocida en *E. coli*. El principal inconveniente de esta técnica reside en que los genes que pueden ser amplificados son solamente aquellos que están situados en el cromosoma bacteriano junto al lugar de integración del fago. Ahora bien, recientemente se han diseñado varios métodos de "movilizar" genes bacterianos distantes llevándolos hasta el lugar de inserción del fago. Uno de estos métodos, la utilización del fago mutador (*Mu*), aparece muy prometedor ya que dicho virus puede integrarse en cualquier región del cromosoma bacteriano. Por otra parte, el fago *Mu* puede recombinarse con factores F e integrarse con ellos en el cromosoma bacteriano o transferirse a otras bacterias.

Por desgracia, se conoce muy poco sobre la genética de los bacteriófagos de actinomicetos (actinofagos) productores de antibióticos. Algunas de las especies del género *Streptomyces* productoras de antibióticos son lisogénicas con respecto a varios bacteriófagos. La amplificación de los genes que codifican para la sínte-



AMPLIFICACION DEL NUMERO de copias de determinados genes de interés industrial utilizando transducción por bacteriófagos especializados. Los genes de interés se indican en color.

sis de antibióticos utilizando esta técnica constituye una posibilidad de futuro que merece ser estudiada.

La técnica de "inserción molecular de ADN", más conocida por su denominación inglesa de "molecular cloning", consiste en la unión covalente en el tubo de ensayo de un fragmento de ADN de origen diverso con el ADN de un plásmido capaz de replicarse independientemente cuando se introduce en una bacteria. Esta técnica se está convirtiendo en el método más usado para la ingeniería genética en relación con la producción de metabolitos de interés industrial. Su atractivo radica en que permite unir ADN de una especie cualquiera *in vitro* al ADN de un plásmido vector y, luego, introducir el ADN recombinante en células, generalmente en la bacteria *E. coli*, donde puede ser fácilmente expresado dando grandes cantidades del producto deseado. Utilizando un ejemplo muy adecuado podemos referirnos a las dos moléculas de ADN en un recombinante de este tipo, como el vehículo (o vector) y el pasajero. El vehículo o vector es una molécula de ADN que es capaz de autorreplicarse en la bacteria huésped. El pasajero o ADN exógeno es transportado por el vehículo o vector de forma pasiva y se replica junto con el vehículo. Se han empleado dos clases de vehículos o vectores en *E. coli:* plásmidos y el bacteriófago lambda (λ). La inserción de la información genética externa es especialmente fácil si todos los genes que han de insertarse y que codifican para la síntesis de un producto de interés se encuentran juntos en el mapa cromosómico del cual han de ser aislados. Tal es el caso de los operones del triptófano, de la histidina o de varios otros aminoácidos en bacterias; igualmente, los genes que codifican para la biosíntesis del antibiótico tetraciclina están juntos en el mapa genético de la cepa productora *Streptomyces rimosus.*

La inserción molecular de ADN ha sido posible gracias al descubrimiento en los primeros años de la década de 1970 de un grupo de enzimas denominados endonucleasas de restricción, que cortan el ADN en secuencias de bases específicas. Los lugares reconocidos por estos enzimas en el ADN son secuencias de bases que poseen un eje de simetría, es decir, que se leen lo mismo en una dirección que en otra. Estas secuencias se denominan palindromes. Se han identificado un total de 80 enzimas de restricción en los últimos años. Varios de estos enzimas, incluyendo el primero de los aislados, el enzima denominado Eco RI, cortan las dos cadenas del ADN en puntos tales que las dos cadenas de ADN quedan con terminales cohesivos, tal como se muestra en la ilustración de la página 100. Estos extremos cohesivos del mismo o de distinto ADN son, por tanto, autoadhesivos, y presentan una fuerte tendencia a la recombinación genética.

Los mejores vectores para la inserción molecular de ADN son pequeños plásmidos, como los denominados Col E_1 y pSC 101. El plásmido Col E_1, que tiene un tamaño aproximado de una milésima del tamaño del cromosoma de *E. coli*, produce la proteína bactericida Colicina E_1. El pequeño plásmido pSC 101 fue aislado por Stanley Cohen y Annie Chang, de la Universidad de Stanford, por rotura mecánica de un plásmido mucho mayor que codificaba para la resistencia a varios antibióticos. Este plásmido pSC 101 presenta una serie de características que le hacen sumamente adecuado como vector para la inserción molecular de ADN. En primer lugar, este plásmido tiene una sola secuencia de bases sensible al enzima de restricción Eco RI. Este y varios otros enzimas de restricción cortan las dos cadenas del ADN de este plásmido dejando extremos cohesivos. Puesto que el ADN exógeno, procedente de otro ser vivo, se corta también, dejando extremos cohesivos complementarios con los extremos del plásmido pSC 101, el ADN exógeno puede integrarse en el plásmido. Los huecos que quedan en el ADN son cerrados por el enzima denominado ADN ligasa. Los plásmidos híbridos resultantes se denominan quimeras.

Otra propiedad notable es que este plásmido pSC 101 y las quimeras derivadas de él con ADN exógeno incorporado pueden ser introducidas en células vivas de *E. coli* a través de un proceso denominado de transformación genética. Antes de la transformación se tratan las células de *E. coli* con sales de calcio para hacerlas más permeables. El plásmido se incorpora sólo en una célula de entre un millón, pero incluso esa mínima fracción de células transformadas que han incorporado el plásmido pueden ser seleccionadas porque pueden desarrollarse en presencia de antibióticos, frente a los cuales el plásmido (factor R) confiere resistencia. Así el plásmido pSC 101 confiere resistencia al antibiótico tetraciclina; ello significa que las células que han incorporado este plásmido pueden ser seleccionadas en presencia de te-

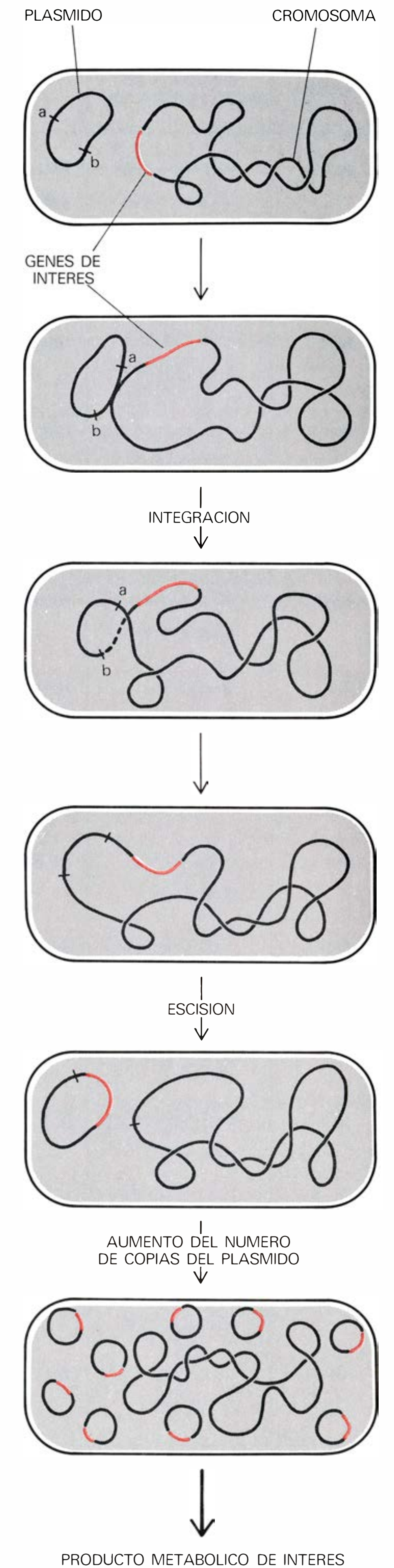
traciclina. El plásmido pSC 101, una vez incorporado, no sufre restricción, es decir, no es destruido por los enzimas de restricción existentes en la célula huésped. Finalmente, el plásmido con el ADN exógeno insertado puede replicarse y expresar su información genética sin que la inserción del ADN exógeno suponga inconveniente alguno para la misma.

La técnica de inserción molecular de ADN exógeno se está aplicando a una serie de procesos de posible interés industrial, como por ejemplo la amplificación del operón del triptófano. La introducción de material genético de otras bacterias (*Staphylococcus aureus*) en *E. coli* se ha conseguido a través de esa técnica, lo que representa vencer las barreras naturales que separan las especies en la naturaleza y que impiden su recombinación. Cuando los genes a insertar se aíslan a partir de bacterias o bacteriófagos afines genéticamente a la especie *E. coli*, la expresión de los genes insertados (la síntesis de productos a partir de la información genética contenida en los genes insertados) es fácil. Sin embargo, también se ha insertado en dicha cepa bacteriana información genética procedente, incluso, de organismos superiores: genes que codifican para el ácido ribonucleico (ARN) de transferencia de levaduras, genes que codifican para el ARN ribosómico de células de pollo, genes de los cloroplastos de alga fotosintética *Euglena*, genes del erizo de mar, de la rana (*Xenopus laevis*) y la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*).

El ejemplo más notable hasta la fecha de los posibles beneficios de la aplicación industrial de esta técnica es la preparación de proteínas y polipéptidos de importancia médica como los anticuerpos y las hormonas, los cuales son difíciles de aislar a partir de las células de los animales que las producen. Así, los genes que codifican para la producción de insulina, una hormona polipeptídica, han sido insertados recientemente en células de *E. coli* en los laboratorios de W. Rutter y H. Goodman, de la Universidad de California en San Francisco. Se ha insertado ADN en el plásmido vector pMB 9 e introducido en *E. coli*. Muy recientemente, el equipo de investigación encabezado por H. Boyer, de San Francisco, ha conseguido insertar, y lo que es más importante, hacer que se exprese, el gen para la producción de la hormona somatostatina humana. Este éxito se debe a que la somatostatina es una hormona peptídica de sólo 15 aminoácidos, lo que ha permitido sintetizar el gen para la somatostatina *in vitro*, uniendo en el laboratorio los 45 pares de bases en la secuencia necesaria (1 aminoácido está codificado por tres pares de bases). Este gen sintético se ha introducido con ayuda de un plásmido en *E. coli*, donde se ha conseguido la producción y el aislamiento de somatostatina.

Con independencia del número de copias de un gen existentes en la célula microbiana, la información genética que conduce a la síntesis de un producto debe expresarse de forma continua. El conseguir la expresión de la información genética introducida o amplificada por las distintas técnicas explicadas es el factor limitante en la aplicación práctica de estas técnicas. Ello obedece a que el metabolismo de las células microbianas está sometido a una regulación estricta. La expresión de la información genética está programada de forma que la célula microbiana no desperdicie intermediarios o energía para sintetizar productos que no necesita. A pesar de estos controles estrictos, es evidente que existen ciertas cepas microbianas capaces de excretar grandes cantidades de un determinado producto metabólico al medio de cultivo sin beneficio aparente para la célula. Los estudios de nuestro grupo de investigación, primero en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), junto con el profesor A. L. Demain y posteriormente en la Universidad de Salamanca con el profesor J. R. Villanueva, así como los de otros investigadores, han venido a demostrar que las cepas microbianas de interés industrial poseen mecanismos de regulación deficientes y, en consecuencia, son capaces de excretar al medio de cultivo gran cantidad de un determinado producto metabólico. Desde el punto de vista industrial, interesa obtener mutantes todavía más derregulados, es decir, ineficaces desde la óptica de su crecimiento y que conviertan la mayor parte de los substratos y de la energía en productos aprovechables.

Los mecanismos reguladores existentes en las células microbianas que interesa alterar son de dos clases: mecanismos que controlan las vías biosintéticas específicas de los productos deseados y mecanismos que controlan el metabolismo intermediario y energético de la célula. Estos mecanismos incluyen algunos controles específicos para una vía biosintética, como la regulación por el producto final y la inducción por substrato, y otros que controlan la expresión



AMPLIFICACION DEL NUMERO de copias de determinados genes de interés industrial, aumentando el número de copias de un plásmido en el cual se han introducido los genes de interés.

ENDONUCLEASAS DE RESTRICCION

ENZIMA	SECUENCIA DE BASES HIDROLIZADA	MICROORGANISMO PRODUCTOR	N.º DE SITIOS DE RESTRICCION EN EL FAGO λ
Eco RI	–C–T–T–A–A–G– –G–A–A–T–T–C–	*ESCHERICHIA COLI* RY13 *ESCHERICHIA COLI* BS5	5
Eco RII	–N–G–G–A–C–C–N– –N–C–C–T–G–G–N–	*ESCHERICHIA COLI* R245	35
Hind III	–T–T–C–G–A–A– –A–A–G–C–T–T–	*HAEMOPHILUS INFLUENZAE* Rd	6
Hinc II	–G–T–Pi–Pu–A–C– –C–A–Pu–Pi–T–G–	*HAEMOPHILUS INFLUENZAE* Rc	34
Hpa II	–N–G–G–C–C–N– –N–C–C–G–G–N–	*HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE*	50
Hpa I	–G–T–T–A–A–C– –C–A–A–T–T–G–	*HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE*	11
Alu I	–A–G–C–T– –T–C–G–C–	*ARTHROBACTER LUTEUS*	>50
BAM H-I	–G–G–A–T–C–C– –C–C–T–A–G–G–	*BACILLUS AMYLOLIQUEFACIENS* H	5
Hha I	–G–C–G–C– –C–G–C–G–	*HAEMOPHILUS HAEMOLYTICUS*	50
Xma I	–C–C–C–G–G–G– –G–G–G–C–C–C–	*XANTHOMONAS MALVACEARUM*	3
Pst I	–C–T–G–C–A–G– –G–A–C–G–T–C–	*PROTEUS STUARTUII*	18
Sal I	–G–T–C–G–A–C– –C–A–G–C–T–G–	*STREPTOMYCES ALBUS* G	2
Bgl II	–A–G–A–T–C–T– –T–C–T–A–G–A–	*BACILLUS GLOBII*	5
Sma I	–C–C–C–G–G–G– –G–G–G–C–C–C–	*SERRATIA MARCESCENS* S	3
Hae III	–G–G–C–C– –C–C–G–G–	*HAEMOPHILUS EGYPTIUS*	50

SECUENCIAS DE BASES DEL ADN reconocidas por distintas endonucleasas de restricción. Se han identificado un total de ochenta enzimas de restricción en los últimos años. Obsérvense los lugares de hidrólisis indicados por flechas rojas que dan origen en algunos casos a extremos cohesivos. Tales extremos cohesivos del mismo, o de distinto, ADN presentan fuerte tendencia a la recombinación genética.

de muchos operones, como son la regulación catabólica y la regulación por fosfato o la carga energética.

La regulación negativa por el producto final de una vía biosintética es un mecanismo bien conocido. Cuando una célula microbiana se encuentra en presencia de un exceso de un aminoácido en el medio de cultivo, como por ejemplo lisina, la economía celular le obliga a cerrar la vía biosintética que conduce a la formación de lisina, para evitar que se gasten inútilmente precursores y energía. Este control por el producto final, que es similar en todas las vías biosintéticas, se lleva a cabo a través de dos mecanismos distintos. Por una parte, el producto final inhibe la actividad enzimática del primer enzima (ya preformado) de su propia via biosintética cuando se ha sobrepasado un umbral máximo de la concentración intracelular de dicho producto final. Por otra, el producto final, o un derivado suyo, reprime la formación *de novo* de todos los enzimas de su propia vía biosintética. Existen diferencias notables entre estos dos mecanismos. El primero de ellos, denominado también retroinhibición, afecta generalmente sólo al primer enzima de la vía metabólica, y es además un mecanismo de acción inmediata, ya que actúa directamente inhibiendo la actividad de los enzimas preformados existentes en la célula. Esta inhibición es de tipo alostérico, lo que significa que el producto final no compite con el substrato por el centro activo del enzima (como ocurre en la llamada inhibición competitiva o isostérica), sino que actúa sobre un centro diferente del enzima, el centro regulador. La interacción del producto final con el centro regulador del enzima afecta indirectamente al centro activo y, por tanto, a la actividad enzimática.

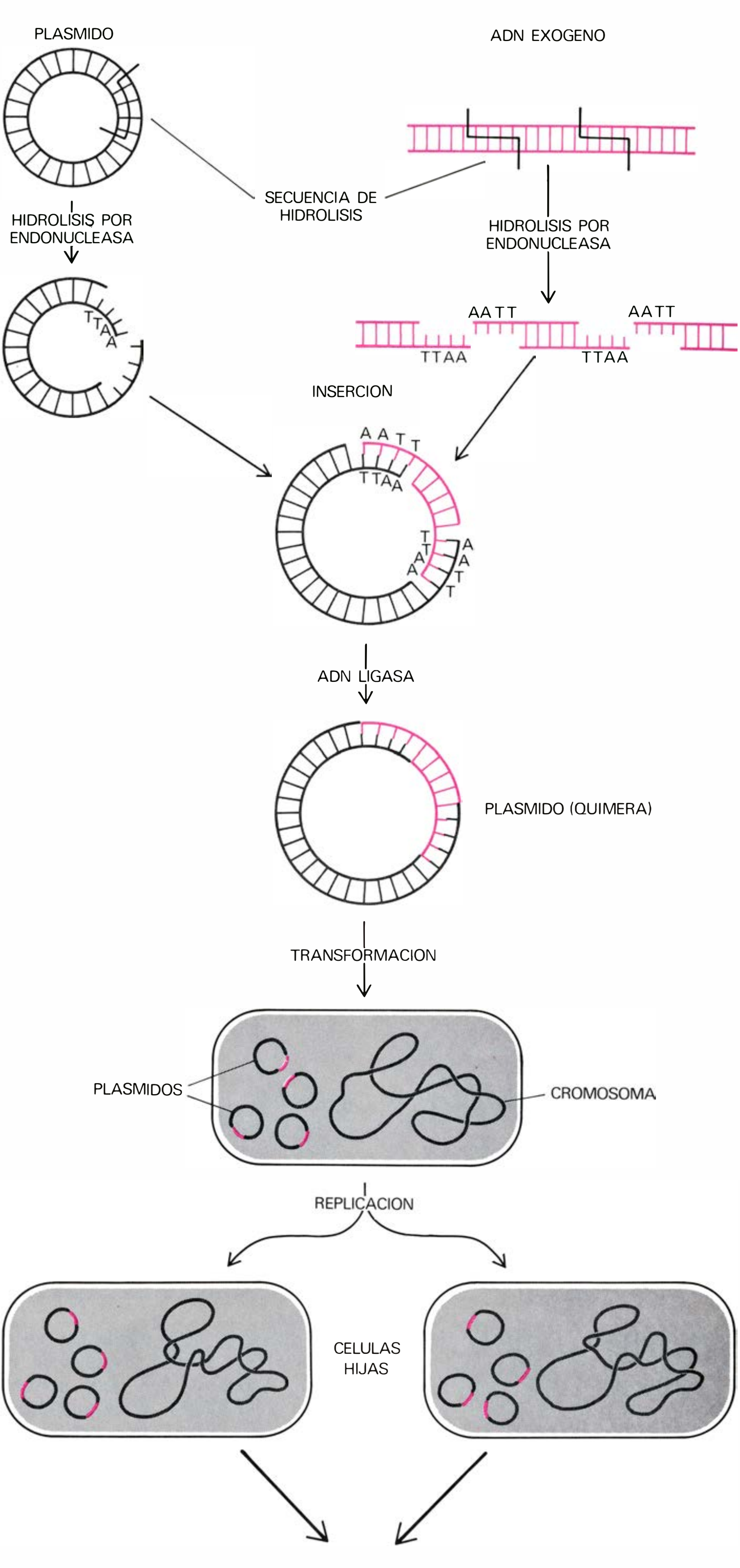
La represión por el producto final afecta a la formación *de novo* de todos los enzimas de la vía metabólica al actuar a nivel de transcripción, o sea, durante la síntesis del ARN mensajero que posteriormente se traduce dando origen a los enzimas. Este mecanismo es de acción lenta, pues aunque corta la síntesis de nuevos enzimas, permite actuar a aquellos que ya estaban preformados, y ha de pasar un período de varias generaciones celulares hasta que los enzimas preexistentes se diluyan a través del proceso de división celular o se degraden.

En vías metabólicas ramificadas que conducen a la síntesis de varios aminoácidos o bases de los ácidos nucleicos, la célula se encuentra frente a un problema de regulación, ya que la acumulación del producto final de una de

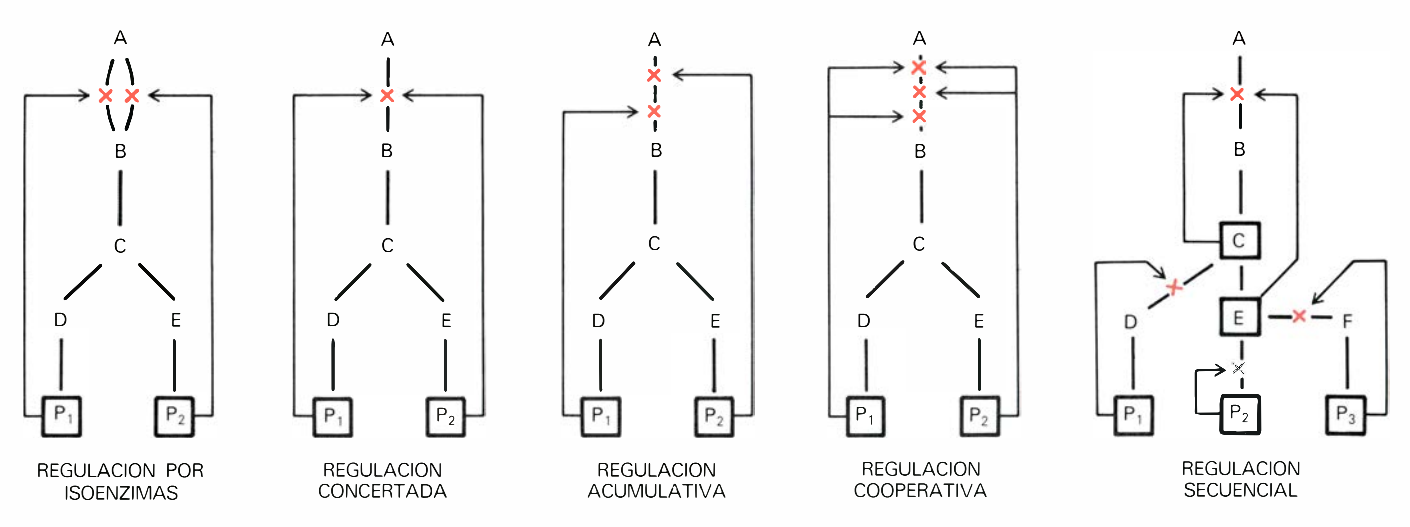
las ramas cierra la vía metabólica general conduciendo a deprivación de los productos sintetizados por las otras ramas de la vía. La solución de este dilema regulador la han encontrado en el proceso evolutivo, de manera diferente, distintas especies microbianas. Hoy conocemos cinco procedimientos de regulación por el producto final en vías metabólicas ramificadas [*véase la ilustración de la página 102*]. Existen determinadas vías biosintéticas que poseen dos o tres isoenzimas (enzimas que difieren en su estructura, pero que poseen la misma función enzimática) que llevan a cabo la primera reacción de la vía metabólica.

Cada uno de estos isoenzimas se inhibe por uno solo de los distintos productos finales de la vía metabólica ramificada. Asimismo, cada uno de los productos finales inhibe el primer enzima posterior al punto de ramificación. En consecuencia, el exceso de uno de los productos inhibe únicamente su propia vía biosintética. En otras vías biosintéticas, la primera reacción se lleva a cabo por un solo enzima (no hay isoenzimas), pero este enzima está regulado por los distintos productos finales de forma concertada. Se requiere que exista un exceso de todos y cada uno de los productos finales para que se produzca la inhibición de este primer enzima. Si sólo existe exceso de un producto final, no se produce la inhibición. Hay un tercer modelo, de regulación acumulativa, de acuerdo con el cual cada uno de los productos finales ejerce cierto porcentaje de inhibición y la mezcla de los productos finales ejerce una inhibición acumulativa, aunque inferior a la suma de las distintas inhibiciones parciales. En algunos casos la inhibición producida por la mezcla es superior a la suma de las inhibiciones parciales, por lo que se dice que existe una regulación cooperativa. Existen, por último, otros microorganismos en los que la regulación de vías biosintéticas ramificadas se da por regulación secuencial, es decir, los productos finales no inhiben el primer enzima de la vía biosintética general, sino el primer enzima después de cada ramificación, lo que produce una acumulación de determinados intermediarios de la vía que son los que regulan, a su vez, la actividad del primer enzima.

El conocimiento de los mecanismos que controlan una determinada vía biosintética es esencial para programar la



INSERCION molecular de ácido desoxirribonucleico (ADN) procedente de otra célula viva en un plásmido, que es introducido en *E. coli*. Los plásmidos se replican posteriormente aumentando el número de copias de los genes introducidos.



DISTINTOS TIPOS de regulación por el producto final en vías metabólicas ramificadas. Las cruces en color indican inhibición de los respectivos enzimas. El conocimiento de los mecanismos que controlan una determinada vía biosintética es esencial para poder programar su alteración.

alteración de dichos mecanismos en la obtención de cepas industriales. Así, en los últimos años los trabajos iniciados por S. Kinoshita, en Japón, han culminado en la obtención en varios laboratorios de cepas de *Corynebacterium glutamicum*, que están derreguladas en la biosíntesis de aminoácido lisina y que excretan hasta 44 gramos por litro de lisina en 60 horas, con una conversión del 30 por ciento de la glucosa añadida al medio de cultivo en lisina. La lisina junto con los aminoácidos metionina y treonina, que constituyen la denominada familia del aspartato, se sintetiza a partir del ácido aspártico por una vía metabólica que se ramifica en el aspártico-β-semialdehído, dando lugar, por una parte a lisina y, por otra, a homoserina, que es otro punto de ramificación, que se convertirá luego en metionina y treonina. La treonina a su vez puede ser convertida en isoleucina. La regulación por los productos finales del primer enzima de esta vía metabólica (la aspartokinasa) es de tipo concertado, y se ejerce por lisina y treonina conjuntamente. Se requiere, por tanto, un exceso de lisina y de treonina para que se inhiba este enzima. Si se limita la concentración de treonina en el medio de cultivo nunca llegará a producirse la inhibición de la aspartokinasa, aun cuando se acumulen grandes niveles de lisina [*véase la ilustración de la página 97*].

Un ejemplo de la aplicación racional del desarrollo de los conocimientos del metabolismo intermediario con fines industriales ha sido la obtención de un mutante auxotrofo de homoserina de la bacteria *C. glutamicum* que requiere homoserina (o metionina y treonina) para crecer. Este mutante auxotrofo carece del enzima homoserina deshidrogenasa y en consecuencia es incapaz de sintetizar homoserina (o metionina y treonina), que ha de añadirse al medio de cultivo. Manteniendo bajos los niveles de treonina añadidos al medio de cultivo podemos evitar la inhibición concertada que se ejerce sobre el primer enzima de la via biosintética (la aspartokinasa) y en consecuencia el flujo metabólico en la via continua, canalizándose totalmente hacia la producción de lisina. La presencia en el medio de cultivo de exceso de treonina produciría, sin embargo, la inhibición de la producción de lisina, por lo que más recientemente se han obtenido mutantes derregulados de *C. glutamicum* resistentes a un antimetabolito de lisina (análogo estructural de lisina), en los cuales el enzima aspartokinasa es totalmente insensible a la inhibición por lisina y treonina. La utilización de estos mutantes, que podemos denominar diseñados a voluntad, ha permitido la producción en gran escala del aminoácido lisina. La lisina es un aminoácido deficiente en prácticamente todas las proteínas vegetales utilizadas en la alimentación humana y animal que se utiliza para el enriquecimiento de dichas proteínas. La alteración de mecanismos similares de regulación ha permitido el desarrollo industrial de la producción de los nucleótidos inosínmonofosfato (IMP), xantínmonofosfato (XMP) y guanosínmonofosfato (GMP) y del aminoácido glutámico, utilizados en las industrias alimentarias como agentes saborizantes.

La alteración de la regulación por el producto final se está investigando en nuestro laboratorio con vistas a incrementar la producción de los antibióticos del grupo de las penicilinas, cefalosporinas y cefamicinas. El nivel de producción de penicilina por *Penicillium chrysogenum* está determinado genéticamente, de forma que cuando se alcanza una cierta concentración en el medio de cultivo ésta inhibe la síntesis adicional de penicilina, probablemente inhibiendo los enzimas que sintetizan el antibiótico. La distinta capacidad de producción de penicilina de varias cepas de *P. chrysogenum* se debe a un mayor o menor grado de derregulación de los enzimas que sintetizan la penicilina. Las cepas utilizadas actualmente en la producción industrial de penicilina son mucho menos sensibles a esta retroinhibición por la penicilina acumulada en el medio de cultivo que las cepas originales empleadas hace treinta años. Por otra parte, la producción de penicilina está sometida a una retroinhibición por lisina, ya que un exceso de lisina en la célula inhibe el primer enzima de su vía biosintética y en consecuencia priva a la célula de un intermediario de la biosíntesis de lisina en hongos filamentosos, el ácido α-aminoadípico, que es un precursor obligatorio en la biosíntesis de penicilina. La alteración de este control por lisina permitiría la producción de penicilina incluso en medios de cultivo de naturaleza proteica con alto contenido de lisina.

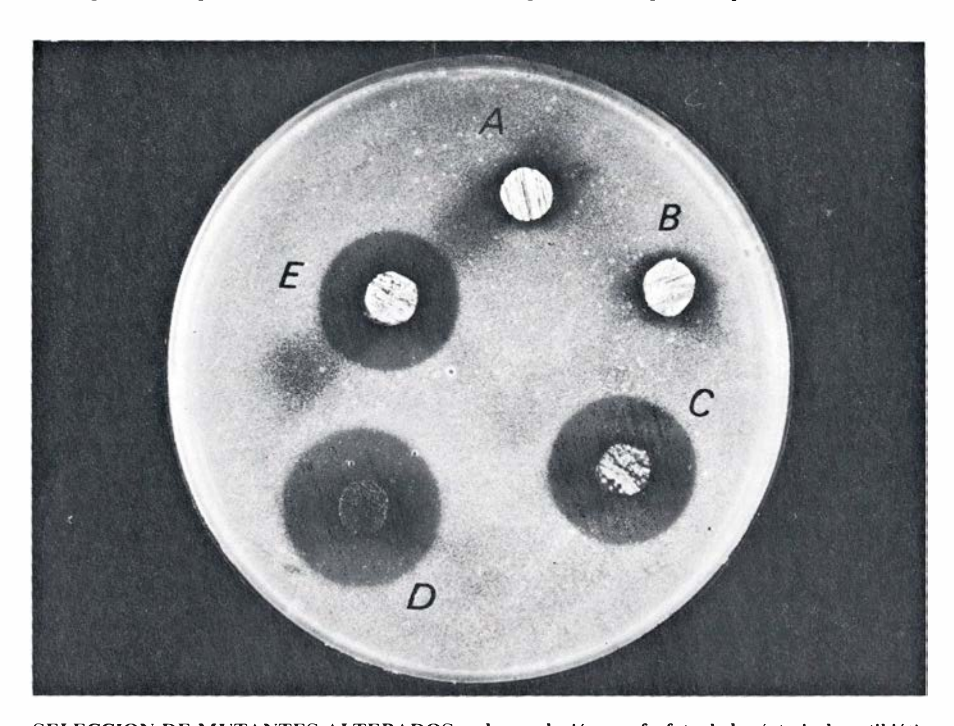
La concentración de fosfato en el medio de cultivo controla la producción de un gran número de antibióticos. Altas concentraciones de fosfato inhiben la síntesis de los antibióticos aminoglucósidos (estreptomicina, neomicina, butirosina y kanamicina), de los antibióticos peptídicos (bacitracina, polimixina, gramicidina *S*, monamicina, viomicina y actinomicina), de las tetraciclinas, de las macrolidas, de los polienos, etcétera. En consecuencia, la producción industrial de muchos antibióticos ha de llevarse a cabo a concentraciones de fosfato limitantes para el crecimiento. Concentraciones de fosfato en el intervalo de 0,5 a 500 milimolar permite un crecimiento celular excelente, mientras que a concentraciones de fosfato superiores a 10

milimolar se inhibe la síntesis de la mayor parte de los antibióticos.

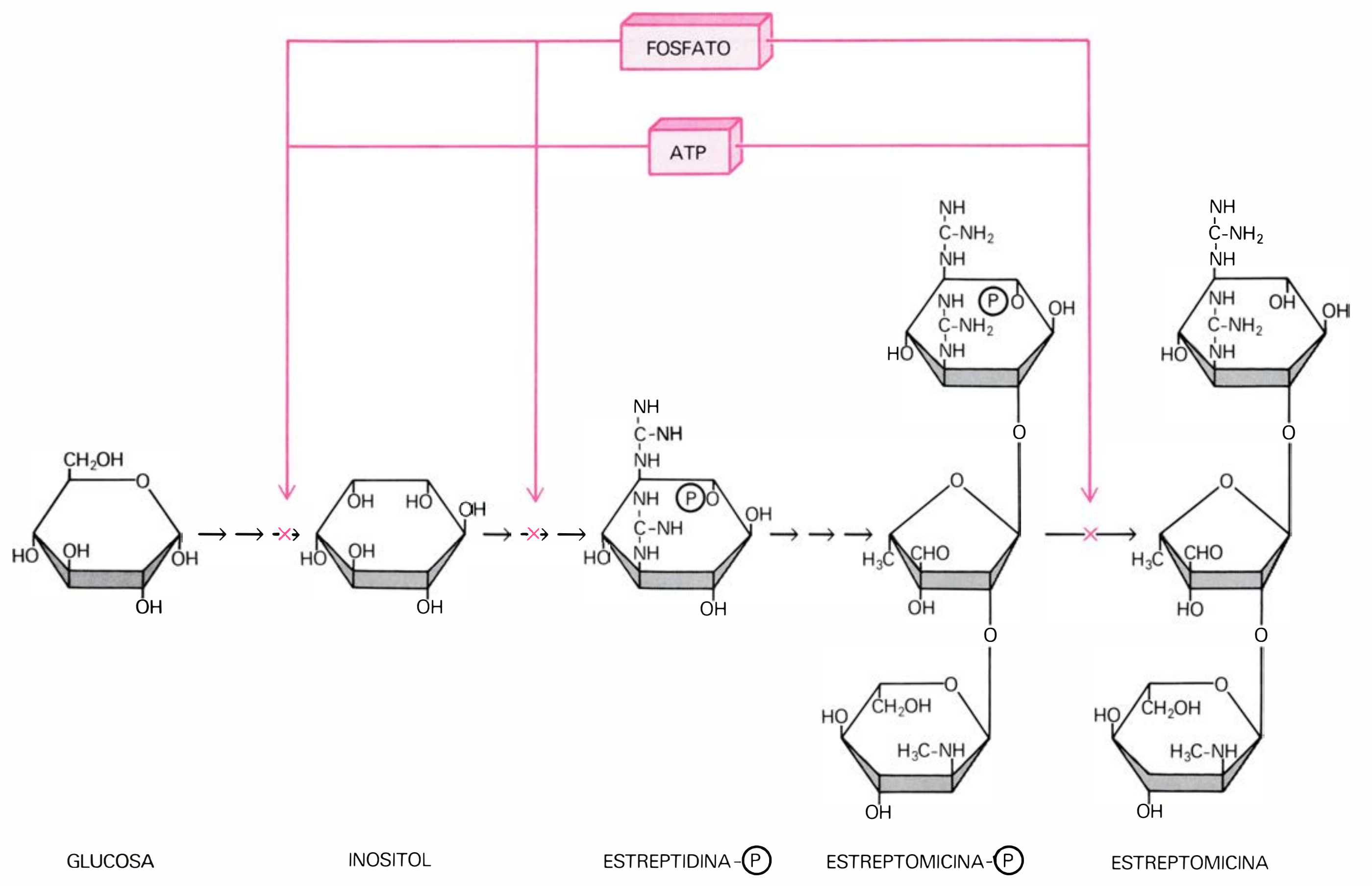
Los mecanismos moleculares a través de los cuales tiene lugar este efecto del fosfato son bastante complejos, e incluyen tanto inhibición de la actividad enzimática de las sintetasas de los antibióticos (es decir, de los complejos enzimáticos que llevan a cabo la síntesis de los antibióticos), como la represión de la formación de estos mismos enzimas. Por otra parte, el efector (regulador) intracelular que controla la síntesis de antibióticos parece no ser directamente el fosfato sino la concentración intracelular de adenosíntrifosfato (ATP) o la carga energética de la célula. La carga energética celular es una medida de la cantidad de energía almacenada en forma de ATP en la célula. Constituye también un parámetro celular que coordina las vías metabólicas que utilizan y que generan energía. Nuestros estudios han puesto de manifiesto que, a concentraciones de fosfato que no permiten la síntesis de antibiótico, la concentración intracelular de ATP es alta, mientras que la limitación de fosfato produce una concentración intracelular de ATP sumamente baja, la cual favorece la síntesis de antibióticos.

La inhibición de la síntesis de antibióticos por fosfato representa un problema difícil para la industria farmacéutica, ya que los complejos medios de cultivo utilizados para el crecimiento de los microorganismos productores de antibióticos son ricos en fosfato. Uno de los aspectos que hemos investigado en los últimos años ha sido el diseño de métodos para la selección de mutantes que carezcan del control ejercido por fosfato sobre la síntesis de los antibióticos. Uno de los métodos diseñados se basa en obtener mutantes que posean una menor permeabilidad al fosfato inorgánico, de suerte que dichos mutantes no acumulen suficiente concentración intracelular de fosfato para llegar a inhibir la síntesis del antibiótico. A este grupo de mutantes pertenecen los mutantes resistentes a arseniato, un análogo del fosfato que es tóxico para las células microbianas. Otros mutantes seleccionados son aquellos en los que los enzimas implicados en la síntesis del antibiótico están derregulados y, por tanto, no son sensibles a la acción del fosfato. Estos mutantes han sido seleccionados en placas de agar con concentraciones inhibidoras de fosfato. A estas concentraciones de fosfato, la mayoría de las colonias no excretan antibiótico al medio de cultivo, en tanto que aquellos mutantes derregulados sí lo hacen, y pueden detectarse observando la producción de zonas de inhibición sobre bacterias sensibles [*véase la ilustración de esta misma página*].

Otros mecanismos que regulan el metabolismo microbiano son la inducción y la regulación catabólica. Actúan preferentemente sobre vías catabólicas o degradativas, por lo que su efecto sobre



SELECCION DE MUTANTES ALTERADOS en la regulación por fosfato de la síntesis de antibióticos. Esporas de *Streptomyces griseus* mutadas con luz ultravioleta fueron plaqueadas en medio de cultivo con alta concentración de fosfato. Las colonias que crecieron se cortaron sobre discos de medio y la producción de antibiótico se determinó observando los halos de inhibición formados por el antibiótio sobre una bacteria sensible. En estas condiciones, la cepa silvestre no mutada (A, B) no produce apenas antibiótico, mientras que los mutantes que carecen de la regulación por fosfato producen gran cantidad de antibióticos (C, D, E). Mutantes obtenidos por G. Naharro y Juan Francisco Martín.



CONTROL POR FOSFATO de la biosíntesis del antibiótico estreptomicina. Altas concentraciones de fosfato inhiben la actividad enzimática de varias fosfatasas que participan en la vía biosintética de la estreptomicina. Este control parece mediado por la concentración intracelular de ATP.

la producción de metabolitos industriales es indirecto a través del control que estos mecanismos ejercen de la utilización de los carbohidratos hasta su conversión en intermediarios metabólicos y de la generación de energía.

La célula bacteriana es capaz de sintetizar de seiscientos a ochocientos enzimas diferentes. Un gran número de estos enzimas no están presentes en todo momento en la célula, sino que sólo se forman cuando la célula los necesita para metabolizar un determinado substrato existente en el medio de cultivo. En respuesta a este substrato (o un análogo estructural) que recibe el nombre de *inductor*, la célula induce la síntesis *de novo* de los enzimas necesarios para el transporte dentro de la célula y la degradación de ese substrato. Este mismo efecto es ejercido por análogos estructurales del substrato que no son utilizados pero que "imitan" el efecto inductor del substrato. Estos últimos son denominados inductores gratuitos. Muchos de los enzimas de uso comercial son hidrolíticos, es decir, enzimas que la célula excreta para degradar y metabolizar substratos poliméricos que, debido a su gran peso molecular, son incapaces de penetrar en la célula si antes no son degradados. Estos enzimas son inducibles. Entre ellos tenemos, amilasas, proteasas, pectinasas, lipasas, invertasas, etcétera. Por el contrario, existen algunos enzimas que están presentes siempre en la célula con independencia de los substratos sobre los que la célula está creciendo ya que son esenciales para el metabolismo celular. Estos enzimas se denominan constitutivos y su nivel en la célula es independiente de la presencia o ausencia de inductores.

Desde el punto de vista industrial, la obtención de enzimas inducibles representa un problema práctico, ya que es necesaria la adición en gran escala de inductores (bien fueren substratos o inductores gratuitos) lo que encarece el proceso. El período de tiempo necesario para la inducción del enzima retarda la producción industrial. El conocimiento de los mecanismos moleculares de la inducción ha permitido la selección de mutantes constitutivos, en los cuales la síntesis de los enzimas de interés industrial, que normalmente es inducible, no requiere ya la adición del inductor para que llegue a formarse el enzima. Estos mutantes han sufrido una alteración de los genes regulador (R) u operador (O) que controlan la expresión a nivel molecular de los genes inducibles.

Se han seleccionado y aislado numerosos mutantes constitutivos de microorganismos productores de enzimas utilizando diversas técnicas, basadas generalmente en el hecho de que la posesión de enzimas constitutivos confiere una ventaja de crecimiento cuando células constitutivas y no constitutivas crecen juntas en una fuente de carbono cuya utilización requiere la inducción de los enzimas necesarios para su metabolismo.

El fenómeno regulador de la inducción desempeña un papel importante en la síntesis de antibióticos, alcaloides y otros metabolismos secundarios. Así, el aminoácido triptófano es un inductor de la biosíntesis de alcaloides del ergot por hongos del género *Claviceps*. Otro caso de interés es la inducción por el "factor A", una molécula de bajo peso molecular, de la síntesis de estreptomicina. En nuestro laboratorio estamos investigando la inducción de la síntesis del antibiótico cefalosporina por el aminoácido metionina y por análogos estructurales de la metionina. En todos estos casos, la obtención de mutantes constitutivos haría innecesaria la adición de inductores al medio de cultivo, lo que supondría una importante economía de materias primas.

La utilización por las células microbianas de muchos de los substratos que se metabolizan por enzimas inducibles

PRINCIPALES ANTIBIOTICOS NATURALES DE INTERES INDUSTRIAL Y MICROORGANISMOS PRODUCTORES

CLASE	ANTIBIOTICO	MICROORGANISMO PRODUCTOR	MODO DE ACCION
β-LACTAMAS	PENICILINAS	*PENICILLIUM CHRYSOGENUM*	INHIBE LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR DE LAS BACTERIAS
	CEFALOSPORINAS C	*CEPHALOSPORIUM CHRYSOGENUM*	" " " "
	CEFAMICINAS A, B y C	*STREPTOMYCES LIPMANII*	" " " "
		STREPTOMYCES LACTAMDURANS	" " " "
		STREPTOMYCES GRISEUS	" " " "
		STREPTOMYCES CLAVULIGERUS	" " " "
	NOCARDICINA	*NOCARDIA UNIFORMIS*	" " "
AMINOGLICOSIDOS	ESTREPTOMICINA	*STREPTOMYCES GRISEUS*	INHIBE LA SINTESIS DE PROTEINAS EN BACTERIAS
	GENTAMICINA	*MICROMONOSPORA CHALCEAE*	" " "
	KANAMICINA	*STREPTOMYCES KANAMYCETICUS*	" " "
	NEOMICINA	*STREPTOMYCES FRADIAE*	" " "
MACROLIDAS	ERITROMICINA	*STREPTOMYCES ERYTHREUS*	" " "
	CARBOMICINA (MAGNAMICINA)	*STREPTOMYCES HALDSTEDII*	" " "
	LINCOMICINA	*STREPTOMYCES LINCOLNENSIS*	" " "
	OLEANDOMICINA	*STREPTOMYCES ANTIBIOTICUS*	" " "
AROMATICOS	CLORAMFENICOL	*STREPTOMYCES VENEZUELAE*	" " "
TETRACICLINAS	TETRACICLINA	*STREPTOMYCES AUREOFACIENS*	" " "
	CLOROTETRACICLINA (AUREOMICINA)	*STREPTOMYCES AUREOFACIENS*	" " "
	OXITETRACICLINA (TERRAMICINA)	*STREPTOMYCES RIMOSUS*	" " "
GLUTARIMIDAS	CICLOHEXIMIDA	*STREPTOMYCES GRISEUS*	INHIBE LA SINTESIS DE PROTEINAS EN EUCARIOTAS
POLIENOS	AMFOTERICINA B	*STREPTOMYCES NODOSUS*	ALTERA LA PERMEABILIDAD DE LAS MEMBRANAS EN EUCARIOTAS
	NISTATINA	*STREPTOMYCES NOURSEI*	" " " "
	CANDICIDINA	*STREPTOMYCES GRISEUS*	" " " "
PEPTIDICOS	BACITRACINA	*BACILLUS SUBTILIS*	INHIBE LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR DE BACTERIAS
	COLISTINA	*BACILLUS COLISTINUS*	ALTERA LA PERMEABILIDAD DE LAS MEMBRANAS EN BACTERIAS
	POLIMIXINA	*BACILLUS POLYMYXA*	" " " "

PRINCIPALES PRODUCTOS MICROBIANOS NO ANTIBIOTICOS DE INTERES INDUSTRIAL

PRODUCTOS	MICROORGANISMOS PRODUCTORES	USOS
SOLVENTES		
ACETONA	*CLOSTRIDIUM ACETOBUTYLICUM*	SOLVENTES; INTERMEDIARIO EN MANUFACTURAS QUIMICAS
BUTANOL	*CLOSTRIDIUM ACETOBUTYLICUM*	SOLVENTES QUIMICOS
2,3-BUTANEDIOL	*BACILLUS POLYMYXA* *ENTEROBACTER AEROGENES*	SOLVENTES; HUMECTANTES; INTERMEDIARIO EN MANUFACTURAS QUIMICAS
DIHIDROXYACETONA	*GLUCONOBACTER SUBOXIDANS*	REACTIVO QUIMICO
ACIDOS ORGANICOS		
ACIDO CITRICO	*ASPERGILLUS NIGER*	PRODUCTOS ALIMENTICIOS; CITRATOS MEDICINALES
ACIDO LACTICO	*LACTOBACILLUS DELBRUCKII* *RHIZOPUS ORYZAE*	PRODUCTOS ALIMENTICIOS; CURTIDO DE PIELES; INDUSTRIAS TEXTILES Y LAVANDERIA; MANUFACTURAS QUIMICAS
ACIDO FUMARICO	*RHIZOPUS NIGRICANS*	MANUFACTURA DE RESINAS; AGENTE HUMECTANTE
ACIDO GLUCONICO	*ASPERGILLUS NIGER*	PRODUCTOS FARMACEUTICOS, TEXTILES Y FOTOGRAFIA
ACIDO 2-CETOGLUCONICO	*PSEUDOMONAS SP* *GLUCONOBACTER SUBOXIDANS*	INTERMEDIARIO PARA LA OBTENCION DE VITAMINA C
ACIDO 5-CETOGLUCONICO	*GLUCONOBACTER SUBOXIDANS*	INTERMEDIARIO PARA OBTENCION DE ACIDO TARTARICO
ACIDO ITACONICO	*ASPERGILLUS TERREUS*	MANUFACTURA DE RESINAS; AGENTE HUMECTANTE
ACIDO ACETICO (VINAGRE)	*GLUCONOBACTER SUBOXIDANS*	ALIMENTACION
AMINOACIDOS		
ACIDO GLUTAMICO Y LISINA	*CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM*	INDUSTRIAS ALIMENTICIAS
BEBIDAS ALCOHOLICAS		
VINOS	*SACCHAROMYCES ELLIPSOIDEUS*	BEBIDAS
CERVEZA	*S. CEREVISIAE; S. CARLSBERGENSIS*	BEBIDAS
WHISKY, RON Y OTROS LICORES	*SACCHAROMYCES CEREVISIAE*	BEBIDAS
ENZIMAS		
AMILASA BACTERIANA	*BACILLUS SUBTILIS*	HIDROLISIS DE ALMIDON; APRESTO DE LOS TEJIDOS
PROTEASAS BACTERIANAS	*BACILLUS SUBTILIS*	CURTIDO DE PIELES; APRESTO DE PAPEL Y TEJIDOS
PECTINASAS	*ASPERGILLUS WENTII; A. AUREUS*	CLARIFICACION DE ZUMOS DE FRUTOS Y DE CERVEZA
ESTREPTOQUINASA	*STREPTOCOCCUS HEMOLYTICUS*	USOS MEDICOS (ANTICOAGULANTES)
GLUCOSA ISOMERASA	*STREPTOMYCES ALBUS*	PREPARACION DE JARABES DE FRUCTOSA
VITAMINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO		
SORBOSA	*GLUCONOBACTER SUBOXIDANS*	MANUFACTURA DE VITAMINA C
COBALAMINA (VITAMINA B_{12})	*STREPTOMYCES OLIVACEUS* *PROPIONIBACTERIUM FREUDENREICHII*	SUPLEMENTACION DE ALIMENTOS
POLIMEROS		
DEXTRANO	*LEUCONOSTOC MESENTEROIDES*	ESTABILIZADOR EN PRODUCTOS DE ALIMENTACION; SUSTITUTO DE PLASMA SANGUINEO
INSECTICIDAS		
PROTEINA PARAESPORAL	*BACILLUS THURINGIENSIS*	INSECTICIDA BIODEGRADABLE

PRINCIPALES ANTIBIOTICOS naturales de interés industrial y microorganismos productores (*arriba*). El gran paso para la utilización de microorganismos con fines industriales se debió al descubrimiento de la penicilina. Abajo, tabla de los principales productos microbianos no antibióticos.

está asimismo regulada por un mecanismo adicional que es la regulación catabólica por glucosa. Este término, propuesto por B. Magasanik, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, en 1961, hace referencia a que cuando una célula microbiana se encuentra en un medio de cultivo con glucosa y otras fuentes de carbono (lactosa o sacarosa), la célula utiliza preferentemente la glucosa, y los productos de la utilización de la glucosa reprimen la síntesis de los enzimas inducibles que son necesarios para la utilización de las otras fuentes de carbono.

De esta forma, la célula evita la formación innecesaria de enzimas para metabolizar las fuentes alternativas de carbono, en tanto en cuanto exista glucosa en el medio de cultivo. Los mecanismos moleculares de la regulación catabólica se han esclarecido en la década pasada. Hoy sabemos que la regulación catabólica está mediada por el nivel intracelular de un nucleótido especial, el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), cuyo nivel intracelular es inverso a la concentración de glucosa en el medio de cultivo. Mientras existe glucosa en el medio de cultivo el nivel intracelular de AMPc es sumamente reducido, debido a que la glucosa inhibe la actividad de la adenilciclasa, el enzima que sintetiza AMPc. Cuando la glucosa del medio se agota, la concentración intracelular de AMPc aumenta rápidamente y el AMPc sintetizado forma un complejo con una proteína existente en la célula, denominada "proteína receptora del AMPc". Este complejo de proteína receptora y AMPc actúa sobre el gen promotor (P), al objeto de inducir la síntesis de los enzimas necesarios para la utilización de otras fuentes de carbono distintas de la glucosa.

Desde el punto de vista industrial; la regulación catabólica es muy importante ya que la producción de muchos enzimas de interés industrial está sometida a este tipo de control. Así, la producción de los enzimas amilasa, celulasa, proteasa, amiloglucosidasa y pectinasas está sometida a regulación catabólica. Para sobrepasar este mecanismo regulador puede ser suficiente con desarrollar las células en una fuente de carbono no represora. La producción de celulasas por *Pseudomonas fluorescens* var. *cellulosa* puede aumentarse 1500 veces creciendo esta bacteria en manosa, una fuente de carbono no represora. De igual modo, la producción de α-amilasa por *Bacillus stearothermophilus* aumenta 25 veces si crece en un medio con glicerol, otra fuente de carbono no represora. Pueden obtenerse también mutantes resistentes a la regulación catabólica. Por ejemplo, un mutante de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* resistente a la represión catabólica produce gran cantidad del enzima invertasa, que llega a constituir el dos por ciento de la proteína total. Un mutante doble de *Streptomyces phaeochromogenes* constitutivo y resistente a la regulación catabólica por glucosa produce 250 veces más del enzima glucosa isomerasa que la cepa inicial.

Por otra parte, la biosíntesis de un gran número de antibióticos está también sometida a control por la regulación catabólica. En un medio que contiene glucosa y otra fuente de carbono, la glucosa se utiliza primero sin producción de antibiótico. Cuando la glucosa se agota, se recurre a la segunda fuente de carbono no represora y se inicia la síntesis de antibiótico. Este es el caso de la producción de penicilinas y cefalosporinas, antibióticos cuya producción se lleva a cabo sobre lactosa para evitar la represión catabólica ejercida por la glucosa. Este carbohidrato reprime también la síntesis de antibióticos aminoglucósidos, como neomicina y estreptomicina, y la de otros antibióticos (actinomicina y novobiocina). En nuestro laboratorio hemos obtenido mutantes microbianos productores de antibióticos alterados en este mecanismo de control, que sean insensibles a la represión por glucosa.

En resumen, podemos afirmar que el gran progreso de la biología molecular en las últimas décadas utilizando los microorganismos y los virus bacterianos como instrumentos de estudio, nos permite hoy en día diseñar a voluntad microorganismos con una dotación genética amplificada o que estén alterados en los mecanismos que controlan la expresión de esta información genética. Se puede canalizar una gran parte del metabolismo microbiano hacia la síntesis de un determinado producto de interés para el hombre; y no sólo amplificar la información genética ya existente en los microorganismos, sino introducir también material genético ajeno (exógeno), lo que permite utilizar microorganismos para sintetizar productos que hasta ahora sólo los fabricaban animales o plantas. Los microorganismos diseñados con este fin se comportan como auténticas factorías químicas capaces de sintetizar rápidamente un producto complejo a partir de materias primas de poco valor. Las posibilidades de utilización práctica de los microorganismos en esta área son casi ilimitadas. Pudiendo preverse un gran avance en este campo en las próximas décadas.

Juegos matemáticos

Una selección de problemas, entre ellos, uno virtualmente imposible de resolver

Martin Gardner

Confiamos que la siguiente serie de problemas, breves e independientes entre sí, sea desconocida para la mayoría de nuestros lectores y que, al mismo tiempo, les suponga un reto intelectual. El primero de estos problemas es tan difícil, y ocuparía tan desproporcionado espacio analizarlo el mes que viene junto a las restantes soluciones, que hemos dado la suya al final de esta sección. Animamos a los lectores que disfruten royendo "huesos duros" a ponerse ya mismo manos a la obra, sin esperar a ver la solución. Caso de que descubran una más breve que la aquí expuesta, tendré el mayor placer en conocerla. Las soluciones de los restantes problemas se darán el mes que viene.

1. El problema imposible. Este hermoso problema, que califico de imposible porque parece no contener suficiente información para poder resolverlo, empezó a dar tumbos por simposios y reuniones de matemáticos hace cosa de un año. Ignoro cuál sea su origen. Mel Stover, de Winnipeg, fue el primero en dármelo a conocer.

Se eligen dos números, no necesariamente distintos, en el conjunto de números enteros positivos mayores que 1 y no mayores que 20. Al matemático S se le da solamente la suma de estos números. Y al matemático P se le hace saber únicamente su producto.

Por teléfono, S le dice a P: "No veo cómo vas a poder averiguar mi suma".

Una hora más tarde, P devuelve la llamada a S y le comunica: "Ya sé cuánto vale tu suma".

Más tarde S llama otra vez a P y le informa: "Ahora ya conozco tu producto".

¿De qué números se trata?

Para simplificar el problema he impuesto una cota superior igual a 20 para cada uno de los números, lo que implica que la suma no podrá superar el valor 40, ni ser el producto mayor que 400. Si el lector consigue hallar la única solución, podrá apreciar la facilidad con que puede generalizarse el problema, aumentando la cota superior. Sorprendentemente, aún llevando la cota superior hasta el valor 100, la solución permanece invariable. Stover me comunicó que en Israel se ensayaron mediante ordenador todos los números hasta dos millones, sin descubrir una segunda solución. Quizá sea posible demostrar que la solución sigue siendo única aun sin imponer cota superior alguna.

2. La paradoja del póker. Como todo jugador de póker sabe, la escalera de color [*mano de cartas que se ve a la izquierda de la ilustración*] es superior al "póker" [*a la derecha de la figura*].

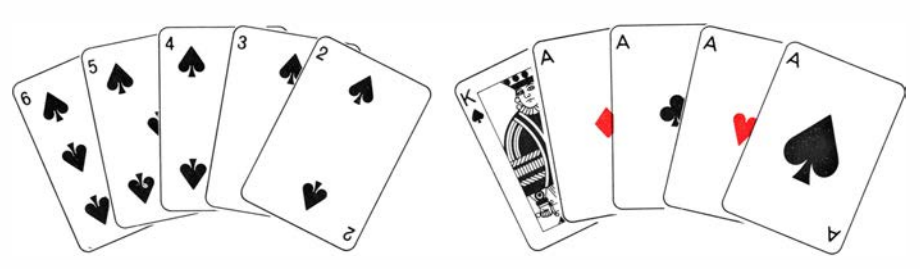
¿Cuántas escaleras de color distintas pueden formarse? En cada palo, la escalera puede comenzar por as, por dos, o por cualquier otra carta hasta el 10 (pues el as puede jugar tanto por bajo como por alto), lo que da en total 10 posibilidades. Como hay cuatro palos, habrá cuatro veces 10 –o sea, 40– diferentes escaleras de color posibles.

¿Y cuántas manos distintas con cuatro naipes de igual valor –o sea, póker– puede haber? Parece que sólo habrá 13. Si hay 13 manos que den póker y 40 que den escalera de color, ¿por qué se considera superior la escalera de color al póker?

3. El misterio hindú de ajedrez. La colección de problemas de ajedrez de Raymond M. Smullyan, largo tiempo esperada, ha sido finalmente publicada por Knopf, con el título *The Chess Problems of Sherlock Holmes*. De igual forma que hasta ahora no se había publicado ningún libro de problemas lógicos que pudiera equipararse al *What Is the Name of This Book?* de Smullyan (ya comentado en mayo de 1978, y ahora reeditado en rústica), tampoco hasta ahora se había publicado nunca un libro de problemas de ajedrez tan brillante, original, divertido y profundo como éste.

Aunque para comprenderlo es necesario conocer las reglas del ajedrez, los problemas del libro se encuentran en realidad a caballo entre ajedrez y lógica, tal como Smullyan dice en la introducción. La mayoría de los problemas de ajedrez se refieren al futuro, por ejemplo, "Blancas juegan y dan mate en tres". Los problemas de Smullyan pertenecen al llamado "análisis retrógrado" o, por brevedad, retroanálisis, y en ellos se pide reconstruir el pasado. La única forma de conseguirlo es razonar deductivamente con el mayor cuidado, aplicando la que Smullyan llama "lógica de ajedrez".

Sin duda Sherlock Holmes se hubiese apasionado por esta clase de problemas, y su entusiasmo suscitaría con certeza el interés del Dr. Watson, en especial, a poco que Watson aprendiera de Holmes los rudimentos de la lógica de ajedrez. Cada uno de los problemas del libro de Smullyan es núcleo de un "pastiche" sherlockiano, narrado por Watson con su peculiar estilo. Algunos problemas son tan especiales que resulta difícil creer que admitan solución. Por ejemplo, en uno de ellos Holmes demuestra que las blancas pueden dar mate en dos, pero que es imposible dar las jugadas concretas que lo producirían. En otro problema, Holmes prueba que en los tiempos en que las reglas de ajedrez con-



¿Por qué la escalera de color supera a un "póker"?

sentían transformar un peón coronado en una pieza del bando contrario, podrían presentarse situaciones en las que fuese imposible decidir si es lícito el enroque, ni aún conociendo absolutamente todas las jugadas anteriores.

En la segunda mitad del libro, Holmes y Watson toman un barco con destino a una de las islas de las Indias Orientales, con la esperanza de descubrir un codiciado tesoro, valiéndose de una mezcla de criptografía y análisis ajedrecístico retrógrado. Su primera aventura tiene lugar ya en el mismo barco. Dos pasajeros hindúes han estado jugando una partida de ajedrez, aunque usando piezas rojas y verdes en lugar de las blancas y negras o blancas y rojas que son las habituales. Los jugadores han interrumpido temporalmente el juego para dar un paseo por cubierta cuando Holmes y Watson entran en escena. El estado de la partida se muestra en la ilustración de esta misma página. Algunos entusiastas aficionados han estado analizando la situación, con ánimo de averiguar a qué color corresponde el blanco, es decir, qué bando efectuó el primer movimiento.

"Señores –dice Holmes–, resulta enteramente innecesario hacer ninguna conjetura sobre esta cuestión. El color correspondiente a las blancas es *deducible.*"

En los problemas de retroanálisis no se precisa que ninguno de los bandos juegue con habilidad o inteligencia; basta con que sus movimientos sean lícitos. El problema consiste en deducir qué color realizó el primer movimiento, demostrando lo que se afirme con la más implacable lógica.

4. Redistribución de riqueza en Petrolaria. Hoy en día es frecuente oír hablar de "justicia redistributiva" en discusiones y razonamientos de filosofía política. ¿Debería un estado ideal, industrializado y moderno, gravar fiscalmente a los ricos con el propósito de redistribuir riqueza a los pobres? Claro que sí, afirma el filósofo John Rawls, de Harvard, en su influyente libro *The Theory of Justice.* De ninguna forma, declara su colega (tanto así que sus despachos son contiguos) Robert Nozick, en su controvertida y apasionada defensa del libertarismo más extremo, *Anarchism, State and Utopia.* Cuesta trabajo imaginar que dos teóricos de la política, ambos creyentes en la democracia y en la libertad de empresa, puedan mantener tan encontrados puntos de vista sobre los que consideran poderes deseables para las funciones del gobierno.

En este problema, ideado por Walter Penney, de Greenbelt, Md., el Emir de Petrolaria, a pesar de no haber nunca oído hablar ni de Rawls ni de Nozick, ha propuesto un plan de redistribución de riqueza en su emirato; para ello, la población se catalogará en cinco clases económicas. La Clase 1 es la más pobre, la Clase 2, la inmediatamente menos rica, y así sucesivamente, hasta la Clase 5, que es la más rica. El plan del Emir consiste en promediar la riqueza de cada par de clases, empezando por la 1.ª y la segunda, después la 2.ª con la 3.ª, la 3.ª con la 4.ª, y finalmente la 4.ª con la 5.ª. La palabra "promediar" significa que la riqueza total perteneciente a las dos clases es dividida a partes iguales entre todos los individuos de ambas clases.

El Gran Visir del emirato está conforme con la idea, pero sugiere que al promediar se comience por las clases más ricas, prosiguiendo en escala descendente de riqueza; al contrario de como proponía el Emir.

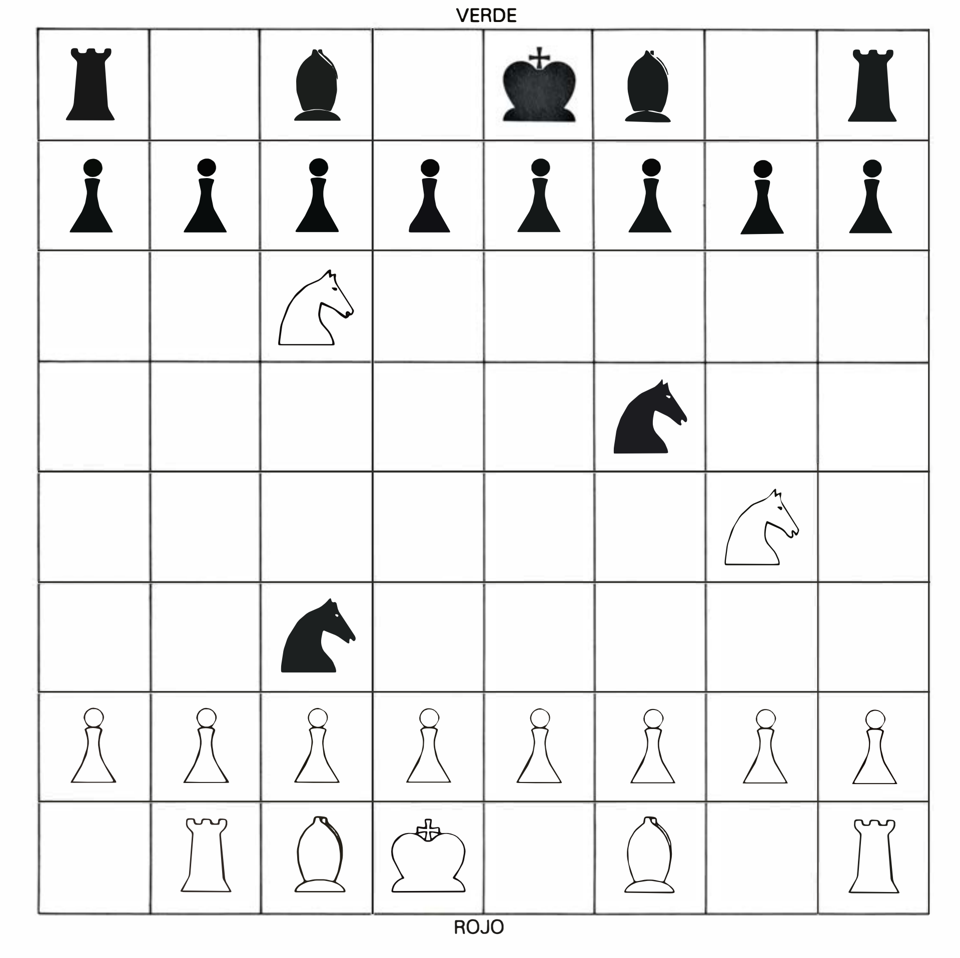
¿Cuál de estos planes preferiría la clase más pobre? ¿Y cuál preferiría la clase más rica?

5. A cincuenta kilómetros por hora. Un tren recorre 500 kilómetros de vía recta, realizando el trayecto con velocidad media de 50 Km/hora exactamente. Sin embargo, el viaje se desarrolla a muy distintas velocidades, con frecuentes paradas, e incluso, en ocasiones, maniobrando marcha atrás. Así pues, podría parecer verosímil que en los 500 kilómetros del tendido nunca haya un tramo de 50 que sea recorrido por el tren en una hora exactamente.

Demostrar que tal presunción es falsa.

6. Un "¡Ajá!" de salto. Se dibuja en una hoja de papel una formación de cinco por seis puntos, y se traza después una recta como se muestra en la ilustración superior de la página siguiente, dividiendo la formación en dos mitades triangulares de 15 puntos cada una. En los puntos situados por encima de la raya [*sombreados en la figura*] se colocan 15 monedas iguales, u otras fichas convenientes.

El objetivo consiste en trasladar todas las fichas desde la región situada encima de la raya a la situada bajo ella. Un movimiento lícito es un salto de una ficha sobre otra ficha adyacente hasta un punto desocupado inmediatamente más



¿Qué color jugó en primer lugar?

allá de ésta, y situado del otro lado que la primera. Se puede saltar hacia la derecha o hacia la izquierda, hacia arriba o hacia abajo, pero no en diagonal. Por ejemplo, la moneda situada en el cuarto lugar de la fila superior de la figura podría saltar hasta el punto no sombreado situado en el vértice superior, y podría también saltar hacia abajo, hasta el tercer punto contado desde la cabeza de la columna. Todos los saltos son idénticos a los del juego de damas, aunque limitándose a las direcciones horizontal y vertical. Además, las piezas rebasadas no son retiradas del juego.

No nos preguntamos cómo transferir las monedas hasta los lugares en blanco en mínimo número de pasos, sino tan sólo si dicha traslación será posible. Se plantean tres cuestiones:

A. ¿Es posible ejecutar la tarea propuesta?

B. Si se retira una de las monedas de los puntos sombreados, ¿podrán llevarse las 14 restantes hasta lugares en blanco?

C. Si se retiran dos monedas colocadas en lugares sombreados, ¿podrán las 13 restantes alcanzar puntos no sombreados?

Este nuevo problema ha sido ideado por Mark Wegman, del Thomas J. Watson Research Center, perteneciente a la International Business Machines Corporation. Tiene particular interés porque las tres cuestiones propuestas pueden ser rápidamente resueltas, y el análisis correspondiente estaría al alcance de un niño de 10 años.

7. Paradoja toroidal. Al tiempo de almorzar, dos topólogos analizaban las dos superficies entrelazadas que vemos en la parte izquierda de la ilustración inferior de esta misma página, que uno de ellos trazó sobre una servilleta de papel. Tales objetos no deben ser imaginados sólidos; no sería pues correcto pensar que son cuerdas o anillos de goma maciza. Por el contrario, se trata de superficies tóricas, una de género 1 (un agujero) y la otra de género 2 (dos agujeros).

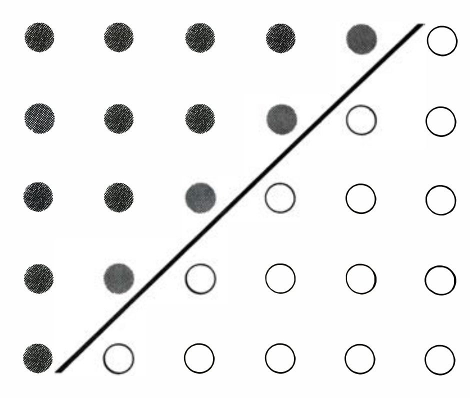
Razonando al estilo de la "geometría de una lámina de goma" supondremos que las superficies pueden contraerse o estirarse tanto como se desee, pero con la condición de no rasgarlas ni romperlas, ni tampoco, pegar partes distintas. ¿Podrá deformarse el toro de género 2 de tal manera que el toro de un solo agujero quede desenlazado, como se ve a la derecha de la ilustración?

El topólogo *X* presenta la siguiente demostración de imposibilidad. Pintemos en cada toro un anillo, como muestran las líneas de color. En la figura de la izquierda estos anillos están entrelazados; en la figura de la derecha, desenlazados.

"Estarás de acuerdo –dice el topólogo *X*– en que es imposible desenlazar mediante deformaciones continuas dos anillos entrelazados sumergidos en el espacio tridimensional. Por consiguiente, se deduce que la transformación pedida es imposible."

"Nada de eso –exclama *Y*–, tu conclusión no es correcta".

¿Cuál de ellos está en lo cierto? Estoy en deuda con Herbert Taylor, de la Universidad de California en Long Beach, quien descubrió y me comunicó este desconcertante problema.



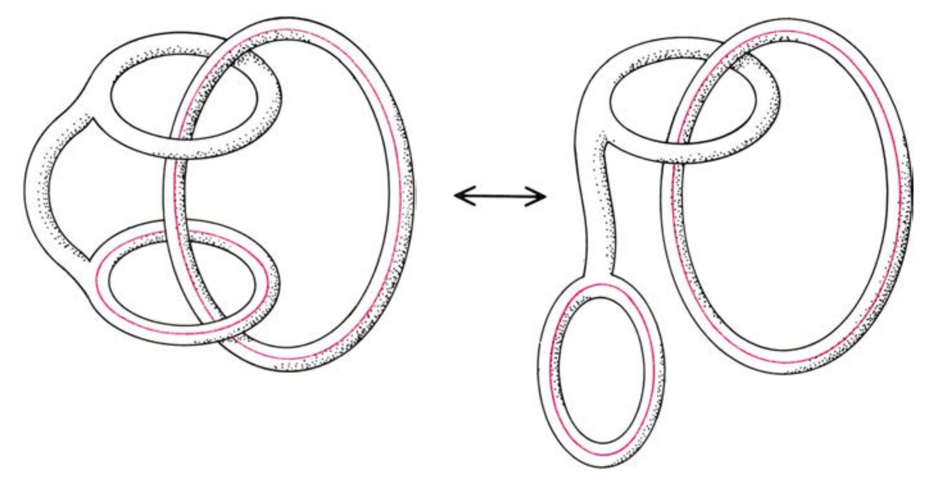
Un problema de "¡Ajá!"

La solución del problema n.º 1, el problema "imposible", es la siguiente: Los dos números son 4 y 13, fáciles de recordar porque la baraja (francesa) tiene cuatro palos de trece naipes cada uno. Por consiguiente, la suma de *S* es 17, y el producto de *P* es 52. He aquí un procedimiento para obtener la solución.

Cuando *S* dijo que "no veía cómo iba *P* a poder determinar su suma", *P* se dio cuenta inmediatamente de que tal suma no podría ser suma de dos números primos. Para ver por qué, supongamos que la suma fuese 14. Entonces *S* podría razonar así: "Quizá los dos números fuesen 3 y 11. Como su producto, 33, solamente tiene el par de factores 3 y 11 (los factores 1 y 33 pueden despreciarse, porque cada número ha de ser mayor que 1), *P* sabría en seguida que mi suma es 3 más 11, o sea, 14". Por consiguiente, cuando *S* afirma que *P* no podrá conocer su suma, está informando a *P* de que la suma no puede ser suma de dos números primos.

Hay en teoría de números una famosa conjetura, conocida por conjetura de Goldbach, que afirma que todo número par es suma de dos números primos. Si bien la conjetura no ha sido probada en general, sí ha podido ser comprobada para todos los números pares, hasta 100 millones. Con ello, podemos eliminar tranquilamente todas las sumas pares del intervalo de 4 a 40. Podemos hacer todavía más. Como 2 es número primo, podemos eliminar también todas las sumas impares que sean número primo más dos. Una vez efectuadas estas eliminaciones nos quedan siete sumas posibles: 11, 17, 23, 27, 29, 35 y 37, que son los únicos números impares incluidos en la gama de valores del problema que son suma de número compuesto más 2.

¿Podrá ser la suma igual a 11? No. Si el producto de *P* fuese 24, *P* sabría inmediatamente que los números eran 3 y 8 pues tan sólo estos factores de 24 tienen suma (concretamente, 11) que se cuente entre los siete números posibles. Por otra parte, si el producto de *P* fuese 28, también sabría que la suma es 11, porque solamente los números 4 y 7 dan al sumarlos un número de la lista. Pero entonces *S* no podría declarar, como acaba haciendo, que conoce el producto de *P*, pues no tendría forma de decidir entre los productos 24 y 28. En consecuencia, la posible suma 11 puede ser eliminada.



Paradoja toroidal de Herbert Taylor

¿Podrá la suma ser igual a 23? No. Pues ahora S, incapaz de decidir entre $4+19$ y $16+7$ (ambos suman 23) no sabría si el producto era 76 o 112. De la misma forma, 27 puede quedar eliminado, por ser $4 + 23 = 8 + 19 = 16 + 11 = 27$; 29 queda eliminado por ser $13 + 16 = 4 + 25 = 29$; 35 es desechado por ser $4 + 31 = 16 + 19 = 35$; y 37, por ser $8 + 29 = 32 + 5 = 37$. Queda una suma por estudiar: 17.

Hay siete posibles pares de números que sumen 17, y que son los siguientes:

$2 + 15$. Su producto 30 podría ser interpretado por P como resultado de 5×6, y como $5 + 6 = 11$ es una de las sumas posibles, P no podría decidir cuál de las sumas es correcta, si 17 o si 11.

$3 + 14$. P podría interpretar su producto, 42, como resultado de 2×21. Estos números dan otra posible suma, $2 + 21 = 23$, lo que origina la misma ambigüedad que antes.

$5 + 12$. El producto, 60, podría ser también 3×20, que daría lugar a una suma posible: 23.

$6 + 11$. Su producto, 66, podría también ser 2×33, que daría una suma posible: 35.

$7 + 10$. El producto, 70, podría ser 2×35, que tendría la suma posible 37.

$8 + 9$. El producto 72 podría ser 3×24, que tiene la posible suma 27.

Solamente resta un par de números, $4 + 13$. El producto, 52, tiene solamente otro par de factores, 2×26, que suman 28, valor no admisible para la suma. Por consiguiente, tan sólo si los números fuesen 4 y 13 podría P estar seguro de que la suma de S es 17. A partir del hecho de que P conoce esta suma, S podría entonces deducir que el producto de P es $4 \times 13 = 52$. Cualquier otro par de números origina ambigüedades que impiden que S y P determinen unívocamente los números. Como las ambigüedades van creciendo conforme los números aumentan, la conjetura de que no habrá ninguna otra solución ni aún suprimiendo la cota superior es razonable.

Para aquellos lectores que puedan interesarse en probar que el resultado sigue siendo cierto cuando la cota se eleva hasta 100, añadiré que las nuevas sumas posibles son 41, 47, 51 y 53. Aumentando todavía más la cota superior, parece que será necesario recurrir a programas de ordenador para descartar posibles soluciones. Tendré sumo gusto en recibir de los lectores noticias sobre el origen de este notable problema, o de si alguien ha conseguido probar que la solución sigue siendo única cuando no se impone cota superior al conjunto de números a elegir.

Taller y laboratorio

Física y química de una salsa bearnesa fallida

Jearl Walker

Una de las salsas más difíciles de preparar es la salsa bearnesa, mezcla emulsionada y caliente que consta básicamente de vinagre diluido, vino, yema de huevo y mantequilla. Para muchos cocineros la preparación de las mezclas necesarias en la confección de esta salsa bordea la alquimia. La dificultad no está sólo en la preparación que se requiere sino que, aun cuando todo se haga correctamente, la salsa puede estropearse coagulándose y convirtiéndose en una masa repugnante.

En dos comunicaciones científicas recientes se ha examinado la forma de recuperar una salsa bearnesa coagulada. C. M. Perram, C. Nicolau y J. W. Perram exponen en *Nature* que si a una salsa coagulada le añadimos una pequeña cantidad de ácido acético diluido (vinagre) y la batimos vigorosamente podemos recuperarla. (Quizá la palabra coagulación no sea la apropiada. Los autores hablan de una agregación reversible de gotitas de mantequilla en la salsa, pues una verdadera coagulación es irreversible.) La estratagema de añadir un ácido parece que se conoce desde hace tiempo. Julia Child, experta y famosa cocinera, recomienda añadir jugo de limón (ácido cítrico) para recuperar la salsa. El segundo testimonio, publicado en *The New England Journal of Medicine*, viene firmado por D. M. Small, bioquímico de Boston, y Michael Bernstein, "chef" de un restaurante francés en Rochester. Leemos en él que el *p*H de la solución (la medida de su acidez o de su alcalinidad) no parece incidir en la temperatura a la que la salsa se estropea; por tanto, es irrelevante verter o no ácido para evitar la coagulación. En su lugar, estos últimos recomiendan batir vigorosamente la salsa en un recipiente limpio con un poco de agua. En alguno de mis libros de cocina se aconsejan procedimientos similares.

¿Qué técnica es la correcta? ¿Influye el grado de acidez? ¿Por qué es tan difícil preparar la salsa bearnesa? Antes de responder a tales preguntas conviene conocer la física y la química de la salsa; ambas cosas son francamente complejas y no han sido todavía aclaradas del todo en sus puntos fundamentales. Voy a describir lo que se sabe sobre emulsiones y suspensiones coloidales, de obvio interés para la salsa. Si el lector profundiza luego en el tema podrá, de seguro, corregir e incluso ampliar mi exposición. Las recetas culinarias varían muy poco unas de otras; limitan su divergencia al método de mezclar las yemas de huevo y a la forma de calentar la salsa. Aquí seguiremos la receta denominada como "método profesional" en el libro *The Making of a Cook*, de Madeleine Kamman (este magnífico libro de cocina se adentra en la ciencia subyacente al arte de cocinar). La lista de ingredientes necesarios para hacer la salsa según Kamman aparece en la ilustración superior de dos páginas más adelante.

Manos a la obra. Se prepara una infusión de vino, vinagre, chalote, una cucharadita y media de estragón, una cucharadita de perifollo, tres cucharaditas de perejil fresco, una hoja de laurel, sal y pimienta blanca. La infusión se calienta a fuego lento hasta que sólo queden cinco cucharaditas de líquido cuando hayamos retirado las hierbas con una cuchara. A continuación se añaden las yemas de huevo y se bate la mezcla con un batidor y a fuego lento, hasta que se espese. Kamman aconseja que si el recipiente donde estamos preparando la mezcla es muy delgado, pongamos una plancha metálica o de amianto entre éste y el fuego, al objeto de amortiguar las irregularidades del calentamiento. Si en dicha etapa la mezcla se sobrecalienta, el resultado obtenido será una mezcla de huevos revueltos (en realidad yema de huevo) flotando en la infusión de hierbas.

Retiramos la mezcla del fuego. Se vierte mantequilla derretida dejándola caer gota a gota. La mantequilla debe echarse lentamente para facilitar que se forme una emulsión; si se vierte de golpe, formará un estrato independiente. Una vez que se ha agregado la mantequilla, se hace pasar la emulsión a través de un colador grueso a otro recipiente caliente. El colador debe ser lo suficientemente fino como para no dejar pasar las hierbas, pero sí las gotas de mantequilla.

Cuando esté a punto la emulsión básica, se debe preparar una mezcla con las hierbas que quedan. Mezclar una cucharadita de estragón con otra de perifollo en una cucharada de agua hirviendo. Añadir el resto del perejil y una buena pizca de pimentón. (Kamman define una buena pizca como "la cantidad que se puede tomar con el extremo de una hoja de cuchillo".) Todas estas cosas deben agregarse a la salsa colada. Hay que servirla caliente para acompañar carne asada, pollo, pescado e incluso huevos escalfados.

La salsa puede describirse como una suspensión coloidal de partículas sólidas o semisólidas, principalmente la grasa de la mantequilla, en un medio líquido, constituido por agua, ácido acético, sal y otros ingredientes diversos. Las suspensiones coloidales se caracterizan por tener partículas con un diámetro que va de un micrometro a 100 micrometros. El término coloidal suele aplicarse a una suspensión de partículas sólidas en un líquido, pero también se emplea, quizá demasiado alegremente, en el caso de la salsa a pesar de la naturaleza semilíquida de sus partículas. El término emulsión puede servir también para describir la salsa bearnesa, ya que ésta consiste en una dispersión de dos líquidos inmiscibles (grasa de mantequilla y agua), con uno de ellos formando gotas en el otro.

Problemas léxicos aparte, la estabilidad de la salsa depende de la correcta interrelación entre las fuerzas que mantienen a las partículas o gotitas en suspensión. Un fallo en una salsa hecha correctamente puede obedecer a la ruptura del fino equilibrio entre esas fuerzas por variaciones en los ingredientes o bien por un indebido sobrecalentamiento de la salsa. Los dos informes citados al principio están de acuerdo en que las fuerzas de atracción actúan para aglomerar las partículas o gotitas en suspensión, pero discrepan sobre la naturaleza de las fuerzas de repulsión que contrarrestan la atracción. Cada punto de vista puede tener su parte de verdad.

Según Perram, Nicolau y Perram la partículas coloidales son micelas (agregaciones de moléculas grandes cargadas eléctricamente), formadas por fosfolípidos, grasas, proteínas, colesterol y diversos ácidos grasos de cadena larga. Las partículas son hidrofóbicas, de modo que no se mezclan con el agua, y globulares. (Esas descripciones quizá se





Fracaso (**arriba**) *y éxito* (**abajo**)*: una salsa bearnesa con muchos grumos y otra suave*

alejen un tanto de la terminología usual empleada al hablar de coloides. La defensa por parte de esos científicos de que las partículas son liofóbicas, es decir, que no se mezclan con el medio, constituye un tema de la suficiente importancia como para que volvamos sobre él más adelante.) Los autores no tienen en cuenta el posible papel que cabe adscribir al vino en la salsa; y prefieren considerar el medio líquido como formado por agua, ácido acético, cloruro sódico y moléculas disueltas procedentes de las hierbas. Con el fin de simplificar ignoraremos tanto el vino como las hierbas. Aunque estos ingredientes pueden tener un interés destacado para la ciencia de la salsa, la mayoría de las características de las emulsiones y suspensiones coloidales pueden explicarse sin ellos.

Perram, Nicolau y Perram opinan que la base de la estabilidad de la salsa radica en las dos atracciones eléctricas (mutuas) de las partículas coloidales, unas fuerzas repulsivas, las de Coulomb, y otras atractivas, las de van der Waals. Las fuerzas de van der Waals son relativamente débiles y atribuibles, en esencia, a la atracción entre dipolos eléctricos de cada par de partículas coloidales vecinas. Consideremos una molécula eléctricamente neutra. Si el centro de la carga positiva y el de la negativa de la molécula coinciden, la molécula no producirá ningún campo eléctrico externo. Cuando ambos centros están separados se crea un dipolo eléctrico y aparece un campo eléctrico externo, aun cuando la molécula sea eléctricamente neutra. Dos de tales moléculas que estén próximas pueden orientarse de manera que sus dipolos eléctricos se atraigan mutuamente, lo que engendra la aparición de fuerzas atractivas intermoleculares.

Una molécula puede tener un dipolo eléctrico por tres razones. Primera, porque la distribución de la carga puede ser tal que se forme el dipolo. Segunda, porque una molécula no esférica puede tener un dipolo inducido por una molécula vecina que sí lo tenga. Tercera, porque las fluctuaciones mecánico-cuánticas de las distribuciones de carga pueden inducir dipolos en dos moléculas vecinas.

Las moléculas de una partícula coloidal tenderán a alinearse unas con otras de manera que proporcionen a la partícula un dipolo neto. Por ello, las partículas coloidales vecinas se atraerán mutuamente debido a las fuerzas de van der Waals existentes entre ellas. Los especialistas en coloides suelen denominar, a estas fuerzas, dispersoras; pero yo creo que ese término mueve a engaño, pues las fuerzas son atractivas.

Las fuerzas de van der Waals entre las partículas de la salsa bearnesa son relativamente débiles, razón por la cual no entran en juego a menos que las partículas se encuentren bastante cerca. Al microscopio puede verse que las partículas están muy próximas, de ordinario, y que esas fuerzas sí adquieren importancia. En el supuesto de que la salsa se mantenga fría, las partículas coloidales probablemente no llegarán a colisionar con la frecuencia necesaria para que las fuerzas de van der Waals las hagan coalescer. Sin embargo, la salsa se calienta durante su preparación y se sirve caliente. El movimiento térmico de las moléculas de la salsa induce que las partículas tengan un movimiento browniano. Una salsa caliente es más probable que forme coalescencia, ya que el movimiento browniano hace más frecuente los choques entre sus partículas.

Los autores de los dos informes aquí comentados difieren básicamente en qué es lo que evita la coalescencia. Perram, Nicolau y Perram sostienen que una segunda interacción eléctrica entre las partículas contrarresta las fuerzas de van der Waals. Adherida a la superficie de cada partícula, hay una capa de cargas procedentes de las moléculas ionizadas que se fijan a las gotas o de los iones procedentes del propio líquido. Creen asimismo que las partículas coloidales de la salsa tienen una carga superficial negativa. Por fuera de la superficie hay más carga negativa, pero su concentración decrece al acercarnos a la partícula. En la capa de fluido adyacente a la superficie existe una carga positiva distribuida de forma que el potencial eléctrico neto aumente desde su valor en la superficie de la partícula hasta el valor del líquido distante de la superficie. Esta disposición de las cargas se llama de doble capa difusa, en razón de la mezcla de cargas opuestas. Cuando dos partículas coloidales llegan a colisionar (por acción de los movimientos térmicos y las fuerzas de van der Waals), la repulsión entre ellas surge cuando sus respectivas atmósferas de cargas comienzan a superponerse. La naturaleza de la repulsión es la misma que la de la repulsión electróstatica (o de Coulomb) del mismo signo. Las partículas se agregan unas a otras en el estricto supuesto de que las fuerzas de repulsión no puedan impedir su choque.

Cuando una salsa caliente (no sobrecalentada) se estropea, ello puede deberse a una carga superficial insuficiente sobre las partículas coloidales. Con poca carga superficial, la doble capa de difusión está poco cargada y las partículas pueden colisionar y adherirse. Perram, Nicolau y Perram mantienen que la carga negativa sobre las gotitas de mantequilla débese a la absorción de iones de ácido acético suministrados por el vinagre. Tal razonamiento puede cuestionarse, toda vez que el ácido acético es volátil y puede haberse perdido parcialmente al calentar la infusión antes de añadir las yemas de los huevos.

Aunque quizá sea correcto el papel asignado a las fuerzas de atracción de van der Waals, el supuesto para el ácido acético puede resultar erróneo. La salsa bearnesa puede estudiarse también como una emulsión de grasa de mantequilla y agua, que llega a emulsionar debido a un ingrediente presente en la yema de huevo. Mientras que el ácido acético es el responsable de la estabilidad de la suspensión liofóbica de las micelas según el modelo de Perram, Nicolau y Perram, para nosotros, por el contrario, será la yema lo que consideraremos como fuente de la estabilización de una suspensión liofóbica que implique la mezcla entre partículas y agua.

Pero ninguna teoría acerca de la emulsión lo explica todo, y podemos clasificar la mayoría de ellas en dos grandes grupos. Uno pone el énfasis en la disposición geométrica de las moléculas sobre la superficie de las gotitas y en la importancia de la película de moléculas situada en la zona de contacto entre dos líquidos. El otro grupo, que está más próximo a las teorías que estudian suspensiones coloidales genuinas, defiende una interacción eléctrica entre las partículas. La conexión entre ambas explicaciones a propósito de la emulsión no está muy clara. La estabilidad de la salsa bearnesa puede implicar componentes de ambas teorías. En mi opinión, la diferencia entre uno y otro trabajo refleja la diferencia entre las dos explicaciones teóricas sobre las emulsiones.

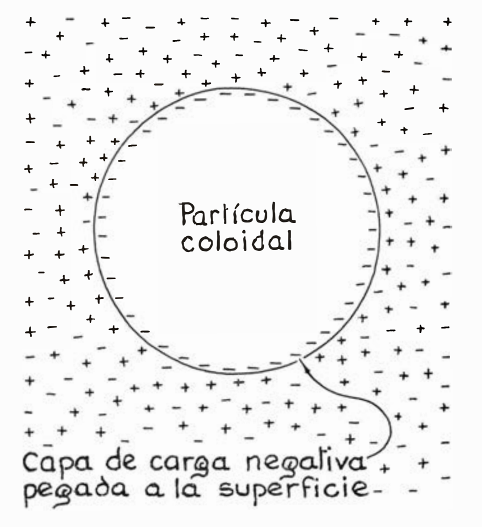
Para crear una emulsión de agua y grasa de mantequilla en la salsa, se añade yema de huevo y así suministrar el agente emulsor entre los dos líquidos inmiscibles. El agente emulsor puede tener una doble misión: disminuir la tensión superficial en la zona de contacto entre los dos líquidos (de modo que puedan formarse gotitas de uno de ellos) y estabilizar las gotitas, para así evitar que se agreguen y formen coalescencia dando lugar a su separación en estratos. En una emulsión de aceite y agua las moléculas del agente emulsor tendrán por norma, en uno de sus extremos, un grupo lipófilo, atraído por la grasa. En el otro, también es usual que tengan un grupo polar, atraído por el agua. (Una molécula polar tiene su carga negativa permanentemente separada de la carga positiva. Como la molécula de agua es polar, se puede orientar respecto a otra molécula polar de forma que ambas se atraigan eléctricamente.) En el caso de la salsa, las gotas de mantequilla están recubiertas por un agente emulsor, lecitina, suministrado por las lipoproteínas presentes en la yema de huevo. La lecitina se orienta de forma que presenta su extremo polar, llamado livetín, al agua y su extremo lipófilo a las gotitas de mantequilla. En la terminología convencional de las suspensiones coloidales, esta disposición se denomina liófila porque las partículas (gotitas) se ligan con el medio líquido (en este caso el agua) a través de su superficie.

La capa de moléculas de agua que rodea cada gotita ayuda a evitar que forme coalescencia con otras gotitas. Aunque

½ taza de vino blanco.
⅓ taza de vinagre (vino ó sidra).
2 Cucharadas de chalote picado.
2 ½ Cucharaditas de estragón seco (o 2 ½ si es fresco).
2 Cucharaditas de perifollo seco (o 2 cucharadas si es fresco).
4 Cucharaditas de perejil fresco igualmente picado.
¼ de hoja de laurel.
½ Cucharadita de pimienta blanca molida.
3 yemas de huevo.
200 grs. de mantequilla sin sal, fundida.
1 Cucharada de agua hirviendo
Pimentón

1 cucharadita es aproximadamente 5 mililitros;
1 cucharada equivale a 15 mililitros;
1 taza a 237 mililitros.

Ingredientes de la salsa



Las cargas en una partícula coloidal

las moléculas de agua se mantienen en su sitio por una interacción eléctrica entre moléculas polares, este efecto preventivo no obedece a interacciones eléctricas entre las partículas como antes describimos. En aquel modelo las dos moléculas se repelían una a otra en virtud de la repulsión electrostática entre las dobles capas difusas de cada partícula. Esta vez, el efecto preventivo tiene su origen en la resistencia de la película de las moléculas de agua que se mantienen en su sitio sobre las gotas, evitando el que éstas entren en contacto y formen coalescencia.

Si la lecitina portara carga, podría caer también una doble capa difusa alrededor de cada partícula. Presumiblemente, dos partículas que fueran a coalescer podrían evitarlo por la repulsión electrostática de sus dobles capas difusas y por el revestimiento de protección de las moléculas de agua ligadas. Small y Bernstein señalan que la lecitina no está cargada en un medio con un *p*H de 6, que es el *p*H de la salsa bearnesa. Por ello, al carecer de carga, la lecitina de la yema de huevo protege, según parece, la salsa de la coagulación por medio de la capa de agua que mantiene unida, y no por una repulsión que fuera de tipo electrostático.

Ejemplo de emulsión con interacción electroestática es una mezcla de aceite y agua emulsionada con jabón. Una molécula de jabón sobre la superficie de una gotita de aceite se reorienta de suerte que su componente lipófila se ponga en dirección al aceite y su componente polar, que es un grupo carboxilo cargado negativamente, en dirección al agua. Parte de la intensidad de la emulsión se debe a la tensión de la película de moléculas de agua que se mantienen alrededor de cada gotita de aceite. Y parte se debe a la disposición peculiar de cargas en la superficie. El grupo carboxilo negativo, que está fijado a la superficie de las gotitas, atrae a los iones positivos (tales como el potasio en un jabón potásico) que se sitúan en una capa justo sobre la superficie exterior. Por tanto, la doble capa de cargas positivas y negativas provocan una repulsión eléctrica entre dos gotas próximas, evitando así la formación de coalescencia.

La mayonesa constituye otra emulsión bastante común (aunque en ella el medio es más bien semisólido en vez de semilíquido); consta de aceite vegetal en vinagre o jugo de limón diluidos. Su agente emulsor es la yema de huevo, lecitina extra y otros aditivos. La mayonesa, al igual que la salsa bearnesa, es una emulsión de aceite en agua, aunque para Small y Bernstein la salsa bearnesa es con mayor propiedad una emulsión de aceite y aire con agua, ya que el aire se introduce en la mezcla al batirla, haciéndola más ligera.

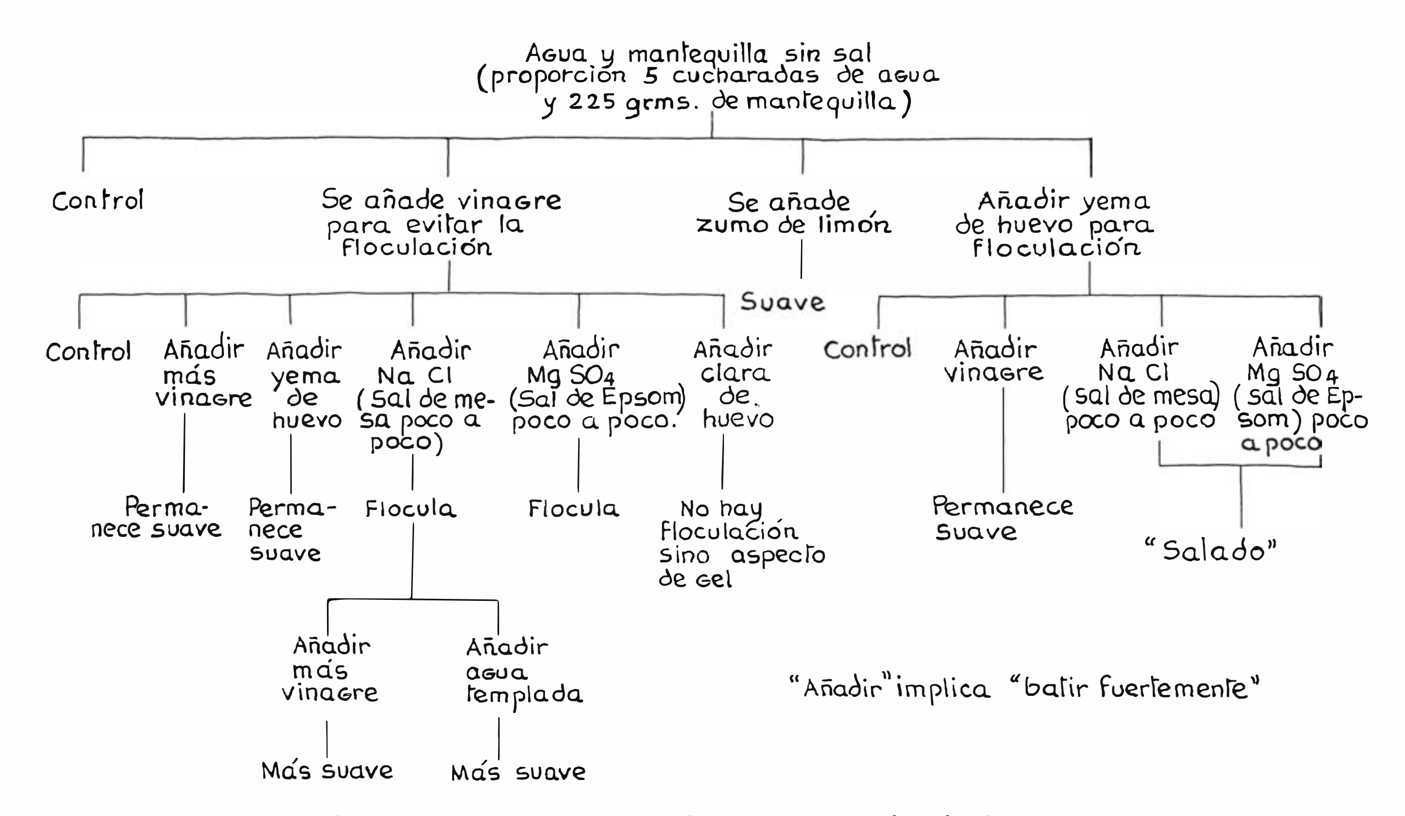
Los recetarios de salsa bearnesa suelen aconsejar la conveniencia de emplear huevos frescos. Aunque esa condición puede responder a preferencias personales, podría tener cierta justificación en el envejecimiento de las moléculas emulsoras. Si una yema ha de actuar como agente emulsor en una emulsión de aceite en agua, deberá tener una proporción relativamente alta de lecitina con respecto a colesterol, ya que la lecitina actúa como agente emulsor en una emulsión de aceite en agua, mientras que el colesterol es un agente emulsor para lo opuesto, a saber, para una emulsión de agua en aceite. Al parecer, cuando un huevo se guarda almacenado durante algún tiempo, su lecitina se descompone pero no su colesterol. En consecuencia, se reduce la proporción entre ambos y la yema no cumple ya de una manera óptima su papel en la preparación de emulsiones de aceite en agua, como son la salsa bearnesa y la mayonesa.

Podemos observar dos tipos de mezcla en la salsa bearnesa. Si la mezcla es reversible, se llama floculación; si irreversible, coagulación. No se conocen bien cuáles sean las diferencias físicas entre ambas; y, en mi caso, ni siquiera estoy seguro de que la coagulación de esta salsa signifique algo más que la desnaturalización de las proteínas procedentes de las yemas de los huevos.

Small y Bernstein comprobaron la temperatura de floculación y coagulación de la salsa. Prepararon una salsa con agua, por vinagre; floculaba a una temperatura de unos 70 grados Celsius y parecía coagular entre los 70 y los 80 grados Celsius. Al coagularse, ascendía a la superficie el huevo cocido. Ensayaron una salsa preparada con la cantidad normal de vinagre; vieron entonces que la floculación se desarrollaba a casi la misma temperatura, pero no se apreciaban signos de coagulación ni siquiera a 90 grados Celsius.

Dado que la adición de vinagre no alteraba la temperatura de floculación, Small y Bernstein llegaron a la conclusión de que el vinagre no influía en la evitación de la floculación a temperaturas más bajas. Esta conclusión podría resultar errónea de argumentarse (como

El efecto emulsionante de una molécula de jabón en aceite y agua



Los pasos que conducen a una buena y a una mala salsa bearnesa

hace la teoría de suspensiones coloidales) que cuando la salsa se calienta, el impacto de las moléculas sobre una partícula elimina su carga neta superficial, comprimiendo por tanto su doble capa difusa y haciendo más probable la floculación. Por tanto, podría esperarse casi la misma temperatura para la floculación independientemente del papel del ácido acético a temperaturas inferiores a la de floculación.

El espesor de la doble capa difusa que rodea las partículas depende del inverso de la raíz cuadrada de la concentración de iones en el electrolito (una solución iónica). Si la concentración de iones aumenta, la capa se comprime. En principio, la floculación podría parecer más verosímil, pero es probable que la situación no sea tan sencilla. Si se añade un electrolito a una suspensión coloidal liofóbica (que no supone ligazón del líquido) pueden suceder tres cosas: (1) que se absorba más carga en la superficie de las partículas, incrementando con ello dicha carga superficial y haciendo más espesa la capa difusa; (2) que el electrolito neutralice las partículas eliminando la capa difusa y causando con ello la floculación; y (3) que el electrolito añadido cambie el signo de la carga adherida a las partículas, volviendo a crear una doble capa difusa, pero con las cargas positivas y negativas cambiadas.

Generalmente las partículas coloidales positivas en suspensiones liofóbicas son neutralizadas por álcalis. Si las partículas coloidales son negativas, deberían ser neutralizadas por la adición de ácidos. No estoy seguro de que podamos aplicar esta regla general a la salsa.

Los electrolitos que liberan iones multivalentes (iones con más de una unidad de carga) pueden tener efectos mucho más fuertes que los que liberan iones univalentes. Por ejemplo, los iones bivalentes liberados por la sal de Epsom (sulfato de magnesio) deberían tener un efecto más fuerte que los iones univalentes liberados por la sal de mesa (cloruro de sodio). Si las partículas coloidales están cargadas negativamente deberían neutralizarse en seguida y luego flocular por efecto de los iones positivos multivalentes liberados por el electrolito añadido.

Sin embargo, por alguna razón los iones negativos liberados por el electrolito parecen desempeñar un papel poco importante. Con partículas coloidales cargadas positivamente, ocurre el efecto contrario. Los iones negativos multivalentes deberían neutralizar rápidamente las partículas y causar la floculación. Pero alguna razón igualmente misteriosa determina que los iones positivos liberados por el electrolito incidan de una manera irrelevante. Todas las condiciones posibles de suspensiones liofóbicas se clasifican bajo lo que se llama la regla de Schulze-Hardy, que tiene tres partes. Primera, los iones de carga eléctrica opuesta a la carga de las partículas causan la floculación de las partículas. Segunda, los iones con cargas del mismo signo que el de las partículas apenas intervienen. Tercera, la capacidad de un electrolito para neutralizar las partículas, y así hacer flocular la suspensión, aumenta bruscamente con la valencia de los iones que libera. En virtud de la regla de Schulze-Hardy, en las recetas de salsa bearnesa debería evitarse añadir ingredientes que liberen iones multivalentes.

Aun corriendo el riesgo de desanimar al lector con la complejidad de la salsa, permítaseme señalar con cierta reserva que quizá la suspensión no sea liofóbica en absoluto; en cuyo caso, todos los argumentos anteriores sobrarían. Si las partículas están cargadas y el mecanismo que las impide flocular es la doble capa difusa, los argumentos son válidos. Pero si las partículas no están cargadas y la propiedad de antifloculación reside en la capa de agua envolvente, los argumentos carecen de validez.

En una suspensión liofílica la adición de un electrolito puede producir resultados muy diferentes de los que se producirían en una suspensión liofóbica. Las sales pueden producir floculación, pero sólo si se añaden en concentraciones relativamente altas, tan altas probablemente que esta posibilidad carezca de sentido para el caso de la salsa bearnesa. En casi todas las suspensiones liofílicas

son los iones negativos liberados por el electrolito añadido los que aparecen en la floculación. Por tanto, la regla de Schulze-Hardy no es aplicable y no existe diferencia significativa en la floculación debida a la valencia de los iones liberados. Sin embargo, cuando se hace una lista de la capacidad de ciertas sales para flocular una suspensión liofílica, se llega a la conclusión de que, en general, los sulfatos se comportan mejor que los cloruros, hecho que comprobé con mi propia salsa.

Antes de intentar aclarar algunas de las teorías acerca de la salsa bearnesa resumiré las formas en que se nos puede estropear. Quizá no hemos echado suficiente yema de huevo o agua, o tal vez se ha vertido la mantequilla demasiado deprisa. El resultado, en cada caso, es impedir la total emulsión de la mezcla. La salsa puede sobrecalentarse por descuido hasta el punto de floculación, lo cual aún puede remediarse, o de coagulación, cosa que ya no tiene ningún arreglo. La evaporación del ácido acético durante el calentamiento inicial de la infusión podría menguar una fuente de la carga negativa requerida por las partículas coloidales más adelante. La película interfacial de moléculas de agua que protege las partículas podría sufrir algún tipo de fractura. Por último, los iones en el líquido podrían neutralizar las partículas.

¿Cómo salvar una salsa floculada? Perram, Nicolau y Perram (junto con Julia Child) sugieren que se bata añadiendo algún ácido. Small y Bernstein, así como algunos de mis libros de cocina, afirman que añadir más ácido es ineficaz y recomiendan en su lugar verter agua y batir. ¿Cuál es la técnica más correcta? Cualquiera de las dos puede ser buena, pero la mejor elección será probablemente la que proporcione un mejor sabor a la salsa final.

Si se añade vinagre o zumo de limón, algunas de las moléculas de ácido pueden ser absorbidas por las partículas, como creen Perram, Nicolau y Perram. Si las partículas tienen ya una superficie cargada, esta adición de carga espesará la doble capa difusa. Si queda poco ácido de la infusión original, la adición de carga a las partículas ayudará a crear la doble carga. El cocinero, al batir, rompe la floculación y las dobles capas difusas ayudan entonces a evitar o retrasar la refloculación. (Por supuesto, si el cocinero dependiera enteramente del ácido para la protección de la salsa contra la refloculación, ésta sería demasiado ácida para servirla a la mesa.)

La adición de agua a la salsa, tanto si es agua del grifo como un componente de vinagre o zumo de limón, puede tener diferentes efectos. Si las partículas de la salsa impiden la floculación en virtud de su carga superficial, el medio puede neutralizar las partículas e iniciar la floculación. La adición de agua disminuye la concentración de iones del medio. Batida la salsa y deshecha la floculación, el medio no neutralizará las partículas tan rápidamente y la refloculación se evitará o, al menos, se retrasará.

La adición de agua produce un segundo efecto: ésta y el batido redisuelven las partículas floculadas. Este resultado sería importante si la salsa fuera principalmente una suspensión liofílica que dependiese de la yema de huevo para su protección contra la floculación. También podría necesitarse agua adicional si la relación de agua a mantequilla fuera demasiado baja para una adecuada emulsión. Independientemente de lo que haga el agua, su adición en exceso producirá una salsa demasiado líquida.

En el caso de que la floculación se deba a una cantidad insuficiente de yema en salsa, no hay remedio mejor que batirla en más yema. Esta medida provoca, a su vez, un aumento de la cantidad de agua, ya que gran parte de la yema es agua. Pero si se añade demasiada yema, la salsa perderá su ligereza y será pesada de digerir.

¿Cuál es el mejor remedio? Cualquiera de ellos vale. Sin embargo, alguno podría no dar resultado en casos especiales y, si nos excedemos, todos ellos producirán salsas inaceptables. Dado que la preparación de la salsa supone el uso de medidas bastante inexactas de ingredientes que pueden variar considerablemente en su composición, no puedo ser más concreto acerca de cuál sea la causa de la estabilidad de la misma y de cuál sea el remedio mejor en cada caso. Ni siquiera puedo dar fe de si la salsa es una suspensión liofóbica o liofílica o si su estabilidad se debe a repulsiones eléctricas entre las capas difusas o a envolturas protectoras de moléculas de agua ligadas. En resumen, la preparación de una salsa bearnesa sigue siendo más un arte que una ciencia.

Hice mis experimentos con salsa bearnesa ciñéndome a las indicaciones básicas de Kamman, pero no incluí hierbas (excepto en el primer intento) ni vino. Preparé la salsa en mi cocina eléctrica (colocando planchas de amianto en los quemadores) con una batería al uso. El primer intento fue un desastre porque, en cuanto añadí la mantequilla, la salsa floculó casi totalmente en seguida. Seguí las indicaciones de Child sobre las actuaciones inmediatas ante un desastre culinario e inmediatamente vertí la salsa en dos cuencos. Batí fuertemente añadiendo más vinagre en uno de ellos, y pronto conseguí una salsa suave sin flocular. En el otro cuenco vertí una pequeña cantidad de agua y también me vi recompensado con una salsa suave. ¿Por qué había fallado antes? Porque había echado la mantequilla cuando la temperatura de la infusión superaba ligeramente los 60 grados Celsius.

En mi segundo intento mantuve la temperatura de la mantequilla derretida y de la infusión por debajo de 60 grados. Eliminé el vino y la sal; reduje el contenido de huevo de forma que la infusión consistiera sólo en una yema de huevo y cinco cucharaditas de agua templada. La salsa resultante era suave y sin flocular.

En otro experimento comprobé los efectos que se producían al añadir a la salsa zumo de limón y clara de huevo. El zumo de limón tenía el mismo efecto regenerador que el vinagre cuando la salsa estaba floculada. La adición de una pequeña cantidad de clara de huevo ayudaba a estabilizar la salsa, pero le daba apariencia más de gel que de mezcla lista para servir.

En resumen, una salsa bearnesa floculada puede emulsionar y mantenerse en una suspensión estable si se bate vigorosamente en agua o ácido o si se añaden yemas de huevo adicionales. La concentración de sal puede determinar que la salsa sea inestable en la presencia de gotas de mantequilla suspendidas, pero probablemente sólo si la estabilidad de la salsa depende de la repulsión eléctrica entre las partículas.

Si el lector desea profundizar más sobre la salsa bearnesa, puede hacer muchas cosas. A mí me llamó la atención comprobar el escaso control cuantitativo que tenía sobre mis experimentos. Por ejemplo, los huevos no eran uniformes y todas las medidas fueron desalentadoramente imprecisas para un físico. Se necesita un experimento completamente cuantitativo y controlado. Hay que ahondar en la comparación de las dos sales; aclarar el papel de las hierbas y el vino, aunque quizá sólo sirvan para sazonar. Por último, podría continuarse con la cuestión de si los huevos tienen que ser frescos. Todos los experimentos deben vigilar el estado de la salsa durante un período de tiempo razonable, ya que una salsa estabilizada debe permanecer estable al menos durante 30 minutos. Me sentiría especialmente satisfecho si alguien pudiera probar que mi modelo de salsa dual es incorrecto y que una salsa siempre es o bien liofílica o liofóbica. Si los experimentos le hacen cansarse de la salsa bearnesa, el lector puede cambiar a la holandesa.

Libros

Termodinámica programada, ciencia y técnica española y ecología del suelo

José Casanova, Francesc Bujosa y Ramón Vallejo

TERMODINÁMICA QUÍMICA, por V. Soliakov. Traducido del francés por Emilio Romero Ros, Dr. Ingeniero Industrial y Luciano Andrés Alegre, Ingeniero Industrial. Editorial Paraninfo, S.A.; Madrid, 1979. Como se indica en el subtítulo, se trata de un texto de enseñanza programada, lo que, ya desde el principio, divide a los lectores en aquellos que son partidarios de este método didáctico y los que son sus detractores. Para estos últimos, por muchas virtudes que presente un texto, difícilmente se les podrá convencer de su valía.

Indudablemente, desde que en la década de los cincuenta Skinner publicó sus primeros trabajos sobre la enseñanza programada el método ha tenido un rápido desarrollo, esencialmente en Estados Unidos, en donde una sociedad extremadamente compleja y dinámica encontró una solución a la necesidad de obtener una elevada formación en un corto intervalo de tiempo. Ante la gran desproporción existente en todos los países civilizados entre el número de profesores y el de alumnos hizo que rápidamente esta técnica docente alcanzase una gran difusión. El texto que comentamos es un ejemplo de que también en la Unión Soviética ha encontrado una buena acogida.

Aunque el autor parece que ha escrito su manual pensando en aquellos estudiantes cuya formación en el campo de la química no es fundamental, y que por ello se pueden beneficiar de las ventajas de la enseñanza programada que permite estudiar individualmente, no obstante consideramos que éste también puede ser de gran utilidad a los estudiantes de nuestras Facultades de Química, ya que los métodos de la enseñanza programada permiten una comprensión más profunda de la materia e intensifican el proceso de aprendizaje. Lo que, en una disciplina tan conceptual como la termodinámica, resulta de primordial importancia. Habida cuenta del carácter elemental del tratado consideramos que, para dar una visión más acertada, debía haberse mantenido el título, "Introducción a la Termodinámica Química", tal como aparece en la edición rusa original y en su versión francesa. Los traductores, o la editorial, han preferido mutilarlo y esto puede inducir a errores.

En este texto el autor ha utilizado la técnica ramificada, que consiste en presentar al lector la información en pequeñas etapas, al final de las cuales se le ofrecen diferentes preguntas para corroborar su comprensión de lo expuesto, y de acuerdo con la respuesta escogida se le conduce al párrafo siguiente. De esta forma no puede avanzar en su estudio si no ha comprendido bien cada etapa, ya que, si la respuesta elegida es incorrecta, se le conduce a nuevas aclaraciones sobre el contenido de la etapa en que se encuentre. Indudablemente, en esta metodología cabe que ante el desconocimiento de la respuesta correcta se opte por una elección al azar y que ésta sea la contestación adecuada, lo cual permitiría al estudiante proseguir sin haber llegado a una cabal intelección de la materia en estudio. Proceder de esta forma es engañarse a uno mismo. Por otra parte, aunque las preguntas que se hacen al final de cada etapa se refieren principalmente a lo que en ella se ha expuesto, no obstante, en la mayoría de los casos hay que apoyarse en conocimientos previamente aprendidos.

En el primer capítulo se introducen los conceptos de sistema termodinámico, parámetros y funciones de estado, procesos termodinámicos y calor y trabajo. Quizás excesivo número de conceptos para tan pocas páginas, habida cuenta de que alguna de ellas se utilizan en aclarar las posibles dudas de quienes escogieron una respuesta equivocada. A continuación se expone el primer principio, y de forma similar para toda la obra, después de una pequeña introducción se guía al lector a través de las preguntas y sus respuestas, tanto las correctas como las incorrectas, proporcionándole nuevas nociones tales como las de energía interna y entalpía. Observamos que algunas preguntas de comprobación se exponen tan brevemente que inducen a buscar la respuesta errónea. Quizá se haya hecho a propósito para conseguir que el lector recapacite y afiance más los conocimientos que va adquiriendo.

Al capítulo siguiente, dedicado a la termoquímica, se le otorga una extensión suficiente (más de 20 páginas de las 213 que en total tiene la obra), aunque demasiadas en comparación con el resto de los capítulos, que en general adolecen de una excesiva brevedad. Sigue un capítulo dedicado a exponer el Segundo Principio de la Termodinámica; el autor opta por fundamentarlo estadísticamente. No es esa la orientación general de la obra, salvo en este apartado; por ello, aunque el procedimiento utilizado encierra cierta originalidad, consideraremos que para un lector poco iniciado, como se supone es el destinatario, su comprensión encontrará bastantes dificultades.

El capítulo cuarto, sobre los potenciales termodinámicos, está bien desarrollado dentro del nivel y complejidad que la obra se propone. Este capítulo puede ser representativo de las posibilidades que presenta la enseñanza programada al exponer, en un espacio relativamente corto, una cuantiosa información. En el quinto, el autor desarrolla el equilibrio químico como una aplicación de la función de Gibbs deduciéndose, de una manera adecuada y por procedimientos sencillos, las distintas expresiones de las diferentes constantes de equilibrio. Los dos siguientes capítulos, y últimos de la obra, se dedican a explicar el equilibrio de fase en sistemas de un solo componente y de dos o más componentes, respectivamente. Mantienen el tono general de la obra, en nivel y en rigor científico. Y en ellos se estudia la influencia de la temperatura y presión en el equilibrio de fase, así como las magnitudes molares parciales, llegándose finalmente a establecer la regla de las fases.

A modo de resumen diremos que se trata de un libro muy interesante, recomendable para los estudiosos que no quieran profundizar en el estudio de la termodinámica química (a quienes el autor parece tener delante) y para los estudiantes que cursan esta disciplina en las Facultades de Ciencias o en las Escuelas Técnicas. A estos últimos puede servirles de guía en la buena comprensión de los conceptos aquí recogidos.

El libro es incompleto en su contenido, razón por la cual debiera haberse mantenido el título original de Introducción a la Termodinámica Química, pero los temas que aborda reciben el tratamiento adecuado. Y al participar de todas las ventajas de la enseñanza pro-

gramada, permite afianzar mejor la comprensión de la materia tratada. El hecho de que muchas veces el alumno elija una respuesta incorrecta, aunque aparentemente esto represente una pérdida de tiempo, muy al contrario, permite que aquél, después de leer el párrafo correspondiente, capte mejor el concepto en estudio.

El libro está además perfectamente estructurado de acuerdo con lo que se pretende obtener de la enseñanza programada: que se induzca al alumno que lo estudia a permanecer atento y activo y sea adaptable al ritmo propio de cada individuo. Resulta, pues, indicado para alumnos retrasados o que asistan a clases muy numerosas en las que no puedan comprender bien las explicaciones del profesor. Igualmente es de gran utilidad para aquellos alumnos que por su trabajo, o residir en el lugar distinto a aquel en donde se imparten las clases, no asistan a ellas. Es justo reconocer, por último, que el texto mantiene la notación más usual en las magnitudes termodinámicas, que los traductores han realizado un trabajo correcto y que la editorial, dentro de la simplicidad de la edición, ha presentado una obra cuidadosa y esmerada no apreciándose ninguna errata significativa. (J. C. C.)

EL ARTE DE NAVEGAR EN LA ESPAÑA DEL RENACIMIENTO; por José María López Piñero. Editorial Labor: 285 páginas; Barcelona, 1979. *El arte de navegar en la España del Renacimiento* o el arte de contar la ciencia y la técnica de navegar en la España del Renacimiento, deben ser el título y la merecida apostilla que se haga, jugando con las múltiples y cambiantes acepciones semánticas de la palabra arte, al libro que acaba de publicar José María López Piñero.

La primera impresión que se recibe, al hojear el libro, es indiscutiblemente estética. Desde un principio, la belleza de las ilustraciones capta la atención del lector, que recorre las páginas ávido de sensaciones de color y forma. A partir de fuentes de muy distinta índole –óleos, grabados, cerámica, mapas, cartulanos, exvotos, esculturas, documentos de archivo, instrumentos científicos– se van presentando ininterrumpidamente imágenes directamente relacionadas con la navegación española del siglo XVI. Es, éste, un viaje imaginario que nos permite visitar, entre otros, el Museo Marítimo de Barcelona, el Museo Naval de Madrid, el Museo de América, el Prado, el Alcazar de Sevilla, el Museo Catedralicio de Palma de Mallorca, el Museo de Arte de Cataluña, el National Maritime Museum de Greenwich, el Archivo General de Indias y el Museo Nacional de Cerámica de Valencia. En el recorrido nos desviamos con frecuencia, para acudir a las bibliotecas nacionales de Madrid y París o a la de Palacio y Escorial, en busca de los grabados contenidos en las ediciones de la época. Y, al final de la caminata, uno no sabe si admirar más el atractivo y la fuerza de las imágenes originales o la calidad y fidelidad de las reproducciones.

Pero *El arte de navegar en la España del Renacimiento* no es solamente –con serlo, y mucho– un libro artístico, en el sentido de bello, sino básica y fundamentalmente una obra de historia de la ciencia y la técnica. Tres importantes supuestos han guiado a su autor a la hora de redactarlo. El primero de ellos ha sido el evitar caer en la absurda "polémica de la ciencia española", huyendo así de este estéril debate sobre un seudoproblema, que ha alejado a los investigadores de lo que debería ser su auténtico objetivo: la consecución de un modelo rigurosamente verificado y explicativo de la realidad histórica con toda su complejidad. Casi lo mismo podría decirse de su postura acerca de las dos tendencias que hoy predominan en la historiografía científica, la externalista y la internalista. López Piñero ha declarado más de una vez –y así lo demuestra en el libro que comentamos– que ambas posturas no son más que dos formas de estudiar una misma realidad histórica y deben ser complementarias entre sí, para integrar sus resultados en el marco de la historia total. No menor ha sido la preocupación, que se nota ya desde el título, de no introducir en la explicación histórica, ni criterios, ni valores, ni siquiera delimitaciones actuales de lo que consideramos ciencia, técnica, o especialidad científica. No resulta arriesgado afirmar que el autor es perfectamente consciente de que, sólo tras un estudio inductivo y objetivo del lenguaje y de las relaciones sociales de los científicos, se podrán conocer de forma precisa cuáles eran las áreas de actividad científica y sus relaciones en el pasado.

A partir de los principios acabados de citar y con su bien conocido oficio, López Piñero ha montado el libro. Ha estudiado, en primer lugar, los fundamentos científicos últimos del arte de navegar, es decir, la astronomía y la geografía, dedicando un amplio comentario a la repercusión que tuvieron en España las teorías copernicanas. En los siguientes capítulos expone los principales problemas con que se encontraban los navegantes –la determinación de la longitud y latitud, fundamentalmente– las soluciones que se propusieron, y los aparatos –brújula, astrolabios, ballestillas, cuadrantes, etcétera– que solían manejar los marinos para orientarse en el mar. No falta, en esta parte del libro, una explicación de la importancia que adquirió la navegación en esta época de los descubrimientos y de cómo España, que participó quizá con más fuerza que nadie en esta empresa, tuvo necesidad de crear instituciones científicas y administrativas para poder llevar a cabo esta tarea tan compleja. Aclarados estos puntos, el autor analiza la ingeniería naval de la época, la gran repercusión que tuvieron en Europa los tratados españoles de esta materia y, ya en los últimos capítulos, las personas que iban en las naos, los oficios que desempeñaban y cómo era la vida cotidiana en un barco.

Y es entonces, a medida que transcurren los capítulos, cuando el lector se da cuenta de que la excelente iconografía no está utilizada únicamente con fines estéticos, sino con intención pedagógica, como un arma, perfectamente integrada y de extraordinaria eficacia, que usa el historiador para aclarar y verificar su texto. Sólo así se comprende el esfuerzo que suponen tanto los detallados pies que explican las figuras, como los índices, las tablas cronológicas y la bibliografías comentada que acompañan a la obra.

Deseo acabar subrayando los dos corolarios que recuerda López Piñero en el último capítulo. El primero es que España, a finales de la Edad Media y en el Renacimiento, jugó un papel muy destacado en la mejora de las técnicas de navegación y en sus consecuencias más inmediatas, los descubrimientos geográficos. Estos avances fueron básicos para la formulación de la noción de progreso y para el desarrollo del sentimiento de superioridad respecto a los clásicos, constituyendo, ambos valores, dos claros puntos de origen de la llamada mentalidad moderna. El segundo es que la imagen que tenemos actualmente de una España que, en ciencia y técnica, depende absolutamente de Europa y América es una realidad que, en otro tiempo y en según qué áreas, fue totalmente inversa.

Un tercer corolario quisiera añadir yo. Ahora que tanto éxito comercial y literario tienen las propuestas anarcoides de una nueva sociedad española basada en la irracionalidad, las tribus y los largos viajes, ¿no es el momento de recordar de que una de las grandes aportaciones españolas a la cultura mundial fue de tipo técnico y científico y, sobre todo, que los largos, venturosos y apasionados viajes que emprendieron los españoles a finales del siglo XV, fueron posibles, naturalmente, gracias a la ciencia y la técnica o, si se quiere, a la razón y la organiza-

ción? Así lo ha demostrado, con su *arte*, López Piñero. (F. B.)

BIOLOGÍA Y ECOLOGÍA DEL SUELO, por Vittorio Parisi, Editorial Blume, Barcelona, 1979. El suelo, visto como medio con unas características ecológicas que le confieren una entidad peculiar, ha recibido poca atención hasta la fecha en comparación con otros ambientes. Probablemente, causas determinantes de este hecho sean las dificultades materiales que conlleva el estudio de los organismos edáficos y sus actividades e interacciones con las fracciones mineral y orgánica del suelo. Particularmente problemáticos son los estudios "in situ", dada la dificultad de realizar observaciones y la rigidez de la estructura del suelo, cuyos cambios alteran de manera importante sus condiciones ecológicas. Todo ello plantea la necesidad de desarrollar una metodología específica, aplicable a la extracción de organismos, evaluación de poblaciones y su evolución, cuantificación de los flujos de energía y materia (y sus formas), etcétera, que permitan avanzar en el conocimiento del complejo dinamismo del medio edáfico.

Parisi, estudioso de la microfauna del suelo, nos presenta este pequeño tratado dedicado a describir los elementos básicos de la pedobiología de una forma asequible a una amplia gama de lectores. (El libro se publicó en italiano en 1974.)

En los capítulos primero y segundo se desarrolla la imprescindible introducción al medio edáfico, a sus componentes, con especial referencia a los aspectos de muestreo, descripciones de campo y medidas microclimáticas. Esta parte, necesariamente somera por el carácter de la obra, peca, quizá, de poca precisión en algunas definiciones generales de ámbito estrictamente pedológico. Por ejemplo, la afirmación de que "el suelo constituye un estrato de rocas sedimentarias..." no parece muy aceptable desde el punto de vista del especialista.

Entrando en la temática central del libro, los capítulos tercero y cuarto tratan, con abundantes ilustraciones, las técnicas más corrientes de recolección y análisis de las poblaciones vegetal y animal del suelo, agrupadas según los diferentes ambientes edáficos. Han recibido particular dedicación los grupos animales que, por otra parte, presentan una amplia variedad sistemática, de tamaños, morfológica, etcétera.

En el capítulo quinto se describen los grupos más significativos de la flora y la fauna edáficas en las zonas templadas, habiendo, lógicamente, abundantes observaciones llevadas a cabo en Italia. Se detallan las técnicas de extracción y estudio específicas para determinados grupos. El capítulo siguiente aborda el difícil campo de la producción biológica en los diferentes niveles tróficos, aportando los métodos de evaluación más usuales y de realización más sencilla. Se refiere fundamentalmente a la cuantificación de los organismos, su estructura demográfica y papel en las cadenas tróficas. Quizás hubiera sido útil introducir aspectos referentes a la descomposición de la materia orgánica y su evolución, y a los ciclos de los nutrientes, al objeto de completar la visión global de los procesos energéticos del suelo.

En el séptimo se describen algunos ambientes que presentan características comunes y de intercambio con el suelo: dunas, medios intersticial, freático, cavernícola, de paredes rocosas y de troncos muertos. La referencia a estos medios no es frecuente en los tratados de pedobiología y puede ser de gran utilidad en la comprensión de la dinámica de los organismos edáficos. Por otra parte, las propiedades intermedias y el contacto de, por ejemplo, los ambientes freáticos e intersticiales entre el suelo y las aguas superficiales, los hace especialmente interesantes como posibles vías de colonización y tránsito evolutivo.

Por último, el capítulo octavo pone de relieve algunos aspectos importantes relacionados con la problemática del suelo como recurso, tratando los típicos temas de la contaminación, aprovechamiento agrícola, etcétera.

Al final del texto, se añaden cuatro apéndices con descripciones detalladas, de tipo práctico, dedicados respectivamente a: métodos de preparación y conservación de los grupos animales edáficos más comunes; ilustración de especies características y representativas de los grupos cuantitativamente más importantes en los suelos templados; relación de las formas biológicas de los vegetales superiores y de dos grupos animales (Colémbolos y Gasterópodos) y exposición de algunos índices biocenóticos sencillos.

Aunque de forma sintética, la obra es fiel exponente del nivel de conocimientos científicos actuales sobre el tema y a buen seguro contribuirá a acrecentar el interés del lector hacia la pedobiología. En resumen, el libro de Parisi tiene el mérito de condensar en 170 páginas una interesante introducción a la ecología del suelo, accesible al lector medio, con descripción detallada y abundantemente ilustrada de las técnicas experimentales de estudio de los organismos edáficos y su actividad. Especialmente indicado para estudiantes de biología y, en general, para el lector interesado en el medio ambiente. (R. V.)

Bibliografía

Los lectores interesados en una mayor profundización de los temas expuestos pueden consultar los trabajos siguientes:

SISTEMAS PARA ALMACENAR ENERGIA

HIGH TEMPERATURE BATTERIES. E. J. Cairns y H. Shimotake en *Science,* vol. 164, nº 3886, págs. 1347-1355; 20 de junio de 1969.

SUPERCONDUCTIVITY: LARGE-SCALE APPLICATIONS. R. A. Hein en *Science,* vol. 185, nº 4147, págs. 211-222; 19 de julio de 1974.

ENERGY STORAGE. Fritz R. Kalhammer y Thomas R. Schneider en *Annual Review of Energy,* vol. 1, págs. 311-343; 1976.

SOLAR FUELS. James R. Bolton en *Science,* vol. 202, nº 4369, págs. 705-711; 17 de noviembre de 1978.

SUPERBATTERIES: A. PROGRESS REPORT. James R. Birk, Kurt Klunder y J. Charles Smith en *IEEE Spectrum,* vol. 16, nº 3, págs. 49-55; marzo, 1979.

SISTEMAS DE LIBERACION DE MEDICAMENTOS POR IMPLANTACION

EXPERIENCE WITH THE SUBCUTANEOUS CEREBROSPINAL-FLUID RESERVOIR: PRELIMINARY REPORT OF 60 CASES. Robert A. Ratcheson y Ayub K. Ommaya en *The New England Journal of Medicine,* vol. 279, nº 19, págs. 1025-1031; 7 de noviembre de 1968.

THE DESIGN AND INITIAL TESTING OF AN IMPLANTABLE INFUSION PUMP. Perry L. Blackshear, Jr., Richard L. Varco y Henry Buchwald en *Surgery Gynecology & Obstetrics,* vol. 134, nº 1, págs. 51-56; enero, 1972.

CONTROLLED RELEASE: MECHANISMS AND RATES. R. W. Baker y H. K. Lonsdale en *Controlled Release of Biologically Active Agents,* dirigido por A. C. Tanquary y R. E. Lacey. Plenum Press, 1974.

TRASPLANTE DE GENES Y ANALISIS DEL DESARROLLO

GENE ACTIVATION IN SOMATIC NUCLEI AFTER INJECTION INTO AMPHIBIAN OOCYTES. E. M. De Robertis y J. B. Gurdon en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* vol. 74, nº 6, págs. 2470-2474; junio, 1977.

COUPLED TRANSCRIPTION-TRANSLATION OF DNA INJECTED INTO *XENOPUS* OOCYTES. E. M. De Robertis y Janet E. Mertz en *Cell,* vol. 12, nº 1, págs. 175-182; septiembre, 1977.

GENE EXPRESSION DURING CELL DIFFERENTIATION. J. B. Gurdon. Carolina Biology Readers, Carolina Biological Supply Co., 1978.

CLONED SINGLE REPEATING UNITS OF 5S DNA DIRECT ACCURATE TRANSCRIPTION OF 5S RNA WHEN INJECTED INTO *XENOPUS* OOCYTES. Donald D. Brown y J. B. Gurdon en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* vol. 75, nº 6, págs. 2849-2853; 1978.

LENGUAJES DE PROGRAMACION

PROGRAMMING LANGUAGES: DESIGN AND IMPLEMENTATION. Terrence W. Pratt. Prentice-Hall, Inc., 1975.

ALGORITMOS. Donald E. Knuth en *Investigación y Ciencia,* nº 9, págs. 42-53; junio, 1977.

NEANDERTALES

NEANDERTHAL MAN: FACTS AND FIGURES. William W. Howells en *Paleoanthropology: Morphology and Paleoecology,* dirigido por Russell H. Tuttle. Mouton, 1975.

HUMAN EVOLUTION. C. L. Brace y M. F. Ashley Montagu. Macmillan Publishing Co., 1977.

LES ORIGINES HUMAINES ET LES ÉPOQUES DE L'INTELLIGENCE. Dirigido por J. Piveteau. Masson et Cie., 1978.

RESPUESTAS ELECTRICAS EVOCADAS DESDE EL CEREBRO HUMANO

AUDITORY BRAIN STEM RESPONSES IN NEUROLOGICAL DISEASE. Arnold Starr y L. Joseph Achor en *Archives of Neurology,* vol. 32, nº 11, págs. 761-768; noviembre, 1975.

STEADY-STATE EVOKED POTENTIALS. David Regan en *Journal of the Optical Society of America,* vol. 67, nº 11, págs. 1475-1489; noviembre, 1977.

EVENT-RELATED BRAIN POTENTIALS IN MAN. E. Callaway, P. Teuting y S. H. Koslow. Academic Press, 1978.

DESINTEGRACION DEL VACIO

OBSERVATIONS OF POSITRON CREATION IN SUPERHEAVY ION-ATOM COLLISION SYSTEMS. H. Backe, L. Handschug, F. Hessberger, E. Kankeleit, L. Richter, F. Weik, R. Willwater, H. Bokemeyer, P. Vincent, Y. Nakayama y J. S. Greenberg en *Physical Review Letters,* vol. 40, nº 22, págs. 1443-1446; 29 de mayo de 1978.

POSITRONS FROM 1.4-GEV URANIUM-ATOM COLLISIONS. C. Kozhuharov, P. Kienle, E. Berdermann, H. Bokemeyer, J. S. Greenberg, Y. Nakayama, P. Vincent, H. Backe, L. Handschug y E. Kankeleit en *Physical Review Letters,* vol. 42, nº 6, págs. 376-379; 5 de febrero de 1979.

DISEÑO RACIONAL DE MICROORGANISMOS CON FINES INDUSTRIALES

CONTROL OF ANTIBIOTIC SYNTHESIS BY PHOSPHATE. J. F. Martín en *Advances in Biochemical Engineering,* vol. 6. 105-127. Dirigido por T. K. Ghose, A. Fiechter y N. Blakebrough. Springer-Verlag. Berlín. 1977.

MANIPULATION OF GENE EXPRESSION IN THE DEVELOPMENT OF ANTIBIOTIC PRODUCTION. J. F. Martín en *Antibiotics and other secondary metabolites. Biosynthesis and production,* págs. 19-37. Dirigido por W. Werrli: Academic Press. 1978.

BIOSYNTHESIS OF POLYENE MACROLIDE ANTIBIOTICS. J. F. Martín en *Annual Review of Microbiology.* 31, págs. 13-38; 1978.

THE MICROBIAL PRODUCTION OF AMINO ACIDS. Dirigido por K. Yamada, S. Kinoshita, T. Tsunoda y K. Aida. Halsted Press. John Wiley and Sons, New York, 1972.

BIOSYNTHESIS OF ANTIBIOTICS. J. F. Martín y A. L. Demain. Springer Verlag. En prensa. 1980.

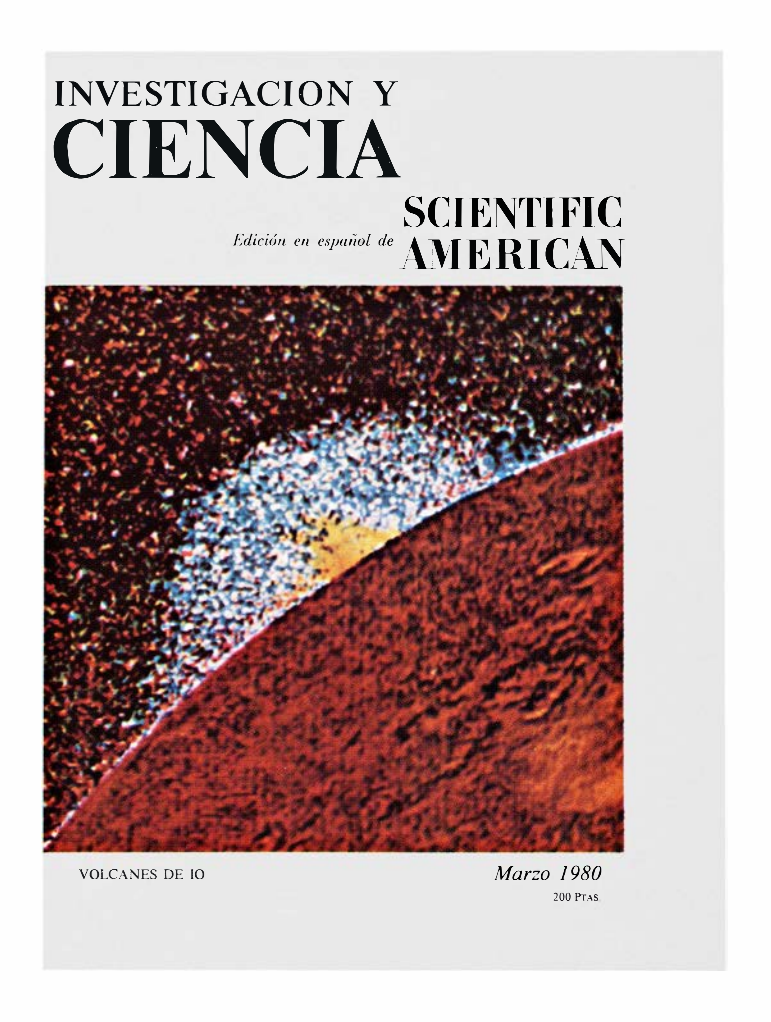
TALLER Y LABORATORIO

A MATRIARCHAL SOCIETY (SAUCES). Madeleine Kamman en *The Making of a Cook.* Atheneum Publishers, 1977.

INTERPARTICLE FORCES IN MULTIPHASE COLLOID SYSTEMS: THE RESURRECTION OF COAGULATED *SAUCE BÉARNAISE.* C. M. Perram, C. Nicolau y J. W. Perram en *Nature,* vol. 270, nº 5638, págs. 572-573; 15 de diciembre de 1977.

DOCTOR IN THE KITCHEN: EXPERIMENTS ON SAUCE BEARNAISE. D. M. Small and Michael Bernstein en *The New England Journal of Medicine,* vol. 300, nº 14, págs. 801-802; 1979.

Seguiremos explorando los campos del conocimiento



LA PROXIMA GENERACION DE ACELERADORES DE PARTICULAS, por Robert R. Wilson
Los objetos más pequeños pueden ser percibidos tan sólo con los mayores instrumentos. Para ahondar en la estructura de la materia se precisarán aceleradores construidos con apoyo multinacional.

LA RABIA, por Martin M. Kaplan e Hilary Koprowski
Este antiguo azote de la humanidad permanece vigente a través de los animales salvajes infectados, como mofetas, murciélagos y zorros, fundamentalmente. El tratamiento clásico, con la vacuna de Pasteur, se puede reemplazar hoy día por una serie de inoculaciones más cortas y menos penosas.

RESERVAS URANIFERAS MUNDIALES, por Kenneth S. Deffeyes e Ian MacGregor
Un estudio de la estimación de reservas de minerales, basado en informes mineros de los Estados Unidos, muestra que el abastecimiento de uranio no será factor limitante para el desarrollo de la energía nuclear.

LAS LUNAS DE JUPITER GALILEANAS, por Laurence A. Soderblom
Con los cuatro mayores satélites de Júpiter que divisó el año pasado la nave espacial Voyager son ahora nueve el número de cuerpos semejantes a la Tierra que pueden compararse con detalle para llegar a comprender cómo evolucionaron.

EL ANTECESOR DEL MAIZ, por George W. Beadle
El progenitor del maíz es probablemente una planta silvestre conocida como teosinta. Esta hipótesis se ha discutido, pero hay nuevas pruebas de cultivo y arqueología que la respaldan.

BIOLOGIA CELULAR DEL ENVEJECIMIENTO HUMANO, por Leonard Hayflick
Al cultivar in vitro células humanas normales éstas pierden a la larga su funcionalidad y dejan de dividirse. El tiempo en que esto sucede podría representar el límite de duración de la vida.

ILUSIONES GEOMETRICAS, por Barbara Guillam
En psicología son clásicas esas figuras, donde las líneas se ven diferentes de como realmente son. Tales efectos parecen guardar relación con la percepción del tamaño de los objetos del mundo tridimensional.

ENZIMAS ALOSTERICOS, por Eduardo Cadenas
La organización oligomérica de los enzimas alostéricos sirve de base tanto al fenómeno de cooperatividad en la unión y en la catálisis como a su modulación por efectores. El mismo diseño parece repetirse en otras proteínas de gran significación en el control celular e intercelular del metabolismo.

